



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Heart rate variability in patients
with obstructive sleep apnoea syndrome**

**Мітохондріальна дисфункція та енергетичні зміни
нейронів чорної субстанції при експериментальній хворобі
паркінсона у щурів та можливості їх фармакокорекції**

**Оцінка якості життя пацієнтів хворих на рак товстої кишки
в залежності від виду періопераційного знеболення**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Доброякісні захворювання молочних залоз
на тлі гіперпластичних процесів ендометрію**

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

**Діагностичні можливості магнітно-резонансної томографії
в оцінці стану товстого й тонкого кишечника**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

*Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.*

ISSN 2072-9367

№ 3 (50), 2021

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Реєстраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
09.02.2021 № 157
журнал включено до Переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора
і кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол № 6 від 22.09.2021 р.

Наукометричні бази даних,
до яких включено наукове видання
Google Scholar
Index Copernicus
Національна бібліотека України
імені В. І. Вернадського

Друк:

СВС Гриценко І. Я.
Україна, 69096, м. Запоріжжя,
вул. проф. Толока, 18/23
Свідоцтво ДК № 4516 від
02.04.2013 р.

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні технології», 2021
www. <http://www.zmapo-journal.com.ua/uk/>



СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад
«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Алипова О. Є. (Запоріжжя)	Лазоришинець В. В. (Київ)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Лашкул З. В. (Запоріжжя)
Березницький Я. С. (Дніпро)	Левада О. А. (Запоріжжя)
Білянський Л. С. (Київ)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Наталія Степанівна (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Луценко Ніна Степанівна (Запоріжжя)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Масія Ж. (Барселона, Іспанія)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Доценко М. Я. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Живиця Д. Г. (Запоріжжя)	Румянцев К. Є. (Ужгород)
Імшенецька Т. О. (Мінськ, Білорусь)	Савон І. Л. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Лаврик А. С. (Київ)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Труфанов І. І.

ЗМІСТ

4 Оригінальні дослідження

- 4 Варібельність серцевого ритму при синдромі обструктивного апное сну
Токаренко О. І., Андреева Я. О.
- 9 Мікробіологічний пейзаж піогенних абсцесів печінки
Новак В. В., Ярешко В. Г., Шаповал С. Д.
- 13 Психосоцистична характеристика жінок з різним ступенем клімактеричних порушень
Луценко Н. С., Мазур О. Д., Шаповал О. С., Зварич Л. І., Єфіменко Н. Ф.
- 19 Летальність при некротичній формі бешихи
Василевська Л. А.
- 22 Мітохондріальна дисфункція та енергетичні зміни нейронів чорної субстанції при експериментальній хворобі паркінсона у щурів та можливості їх фармакокорекції
Бучакчийська Н. М., Бєленічев І. Ф., Марамуха В. І.
- 31 От секреторного отита до ретракционной холестеатомы
Кокоркин Д. Н., Скоробогатый В. В., Гусакова А. А., Шевлюк П. П., Коляда Н. А.
- 35 Спинномозговая анестезии при операциях на стопе
Гриценко С. Н., Филимонова И. В., Филимонов Р. В.
- 41 Характеристика механізмів протизапальної дії кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку натрію за їх нарізного введення
Гладких Ф. В., Чиж М. О.
- 48 Оцінка якості життя пацієнтів хворих на рак товстої кишки в залежності від виду періопераційного знеболення
Тенкач О. О., Палагонич Е. С.

52 Огляд літератури

- 52 Доброякісні захворювання молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендометрію
Шаповал Ю. С.

58 Клінічні випадки

- 58 Діагностичні можливості магнітно-резонансної томографії в оцінці стану товстого й тонкого кишечника
Семенцов О. С., Пономаренко В. В.

Contents

4 Original research

- 4 Heart rate variability in patients with obstructive sleep apnoea syndrome
Tokarenko O. I., Andreieva Ia. O.
- 9 Microbiological landscape of pyogenic liver abscesses
Novak V. V., Yareshko V. G., Shapoval S. D.
- 13 Psychopersonal characteristics of women with varying degrees of menopausal disorders
Lutsenko N. S., Mazur O. D., Shapoval O. S., Zvarich L. I., Efimenko N. F.
- 19 Mortality in necrotic form of erysipelas
Vasylevska L. A.
- 22 Mitochondrial dysfunction and energy changes of black-substance neurons in experimental parkinson's disease in rats and moths
Buchakchyiska N. M., Belenichev I. F., Maramukha V. I.
- 31 From secretory otitis to retraction cholesteatoma
Kokorkin D. M., Skorobogaty V. V., Gusakova O. O., Shevlyuk P. P., Kolyada N. A.
- 35 Spinal anesthesia during foot surgery
Gritsenko S. N., Filimonova I. V., Filimonov R. V.
- 41 Characteristics of the mechanisms of anti-inflammatory action of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium by their threaded administration
Hladkykh F. V., Chyzh M. O.
- 48 Assessment of quality of life of patients with colon cancer depending on the type of perioperative anesthesia
Tenkach O. O., Palahonych E. S.

52 Review

- 52 Benign diseases of the breast glands on the background of hyperplastic processes of the endometry (references)
Shapoval J. S.

58 Clinical cases

- 58 Diagnostic capabilities of magnetic resonance imaging in assessing the state of the large and small intestines
Sementsov O. S., Ponomarenko V. V.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.1](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.1)**О. І. Tokarenko, Іа. О. Andreieva**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine**О. І. Токаренко, Я. О. Андреева**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME

Варібельність серцевого ритму при синдромі обструктивного апное сну

Abstract

Purpose of the study. To assess 24-hours heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Materials and Methods. The 143 eligible patients with OSA were enrolled into the main group in this study. Twenty healthy subjects with increased body weight and without significant chronic pathologies were included into the control group. The mean age and gender characteristics of the groups were similar. Each patient underwent a clinical evaluation during the consultation (with measurement of body mass, height, circumference of the neck, waist and hips), biological tests, cardio-respiratory monitoring and Holter ECG monitoring.

Results and discussion. The average daily HR, HR_{max} and HR_{min} the main group was higher in comparison with the control group, but these changes had no significant differences ($p \geq 0,05$). The heart rate analysis at night in patients with OSAS revealed the presence of periodic episodes of severe bradycardia (up to 28 beats/min) with subsequent episodes of tachycardia and normalization of heart rhythm. Episodes of bradycardia/tachycardia during sleep in patients with OSAS could be explained as the response of the autonomic nervous system to periods of apnea/hypopnea. It was found that most indicators in patients of the main group and control group differed statistically significant in the HRV analysis. Thus, SDNN and RMSSD in patients from main group were lower than the corresponding values in the control group ($p = 0,022$, $p = 0,038$, respectively). During the day the value of pNN50 did not differ significantly between the groups, but at night this parameter decreased but was lower

Реферат

Мета дослідження. Оцінити варіабельність серцевого ритму протягом доби у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну.

Матеріали та методи. Обстежено 143 пацієнти з синдромом обструктивного апное сну (основна група). Контрольну груп склали 20 осіб. Усім учасникам дослідження проведено загально-клінічне обстеження з обов'язковим вимірюванням окружності шиї, талії та стегон, кардіо-респіраторний та добовий моніторинг ЕКГ.

Результати та обговорення. Більшість показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів основної групи мають статистично достовірну різницю у порівнянні з показниками контрольної групи. SDNN та RMSSD були достовірно нижче ніж відповідні показники у контрольній групі ($p \geq 0,05$). Спостерігалось патологічне збільшення спектральних показників VLF, LF, LFN як у денний, так і у нічний час. Потужність спектрів високих частот у основній групі була нижча, не фіксувалось достатнього підйому HF та HFN у нічний час на відміну від контрольної групи.

Висновки. При СОАС встановлено дисбаланс ланок автономної вегетативної системи, що проявлявся в патологічному підвищенні активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи як у день, так і в ночі. Встановлено прямий та зворотний кореляційний зв'язок індексу апное-гіпноє з індексом маси тіла ($r = 0,73$, $p < 0,05$), окружністю шиї ($r = 0,71$, $p < 0,05$), та показниками $SDNN_{night}$ ($r = -0,71$, $p < 0,05$), LF_{night} ($r = 0,70$, $p < 0,05$), $RMSSD_{night}$ ($r = -0,63$, $p < 0,05$).

by 40% from the control value ($p = 0,007$). The maximum values during the day for SDNN and pNN50 in the main group were resisted at night in comparison with the control group. There was a pathological increase in the spectral parameters (VLF, LF, LFN) during the day and at night in patients with OSAS, which indicated persistent hypersympathicotonia during daytime and nighttime. During the correlation analysis, a direct correlation was established between AHI, BMI and neck circumference ($r = 0,73$, $p = 0,007$; $r = 0,71$, $p = 0,003$, respectively). When compared with the spectral indices of HRV, an inverse correlation was established between the indices SDNN_{night} and AHI ($r = -0,71$, $p = 0,024$), a positive correlation between LF_{night} and AHI ($r = 0,70$, $p = 0,011$) and the negative correlation between AHI and RMSSD_{night} ($r = -0,63$, $p = 0,013$).

Conclusions. It was shown that all patients with OSAS have Imbalance between branches of the automatic nervous system which manifest as an pathological increase of activity of sympathetic branch in the day, and at night as well. A significant correlations between AHI and BMI ($r = 0,73$, $p = 0,007$), neck circumference ($r = 0,71$, $p = 0,003$), and SDNN_{night} ($r = -0,71$, $p = 0,024$), LF_{night} ($r = 0,70$, $p = 0,011$), RMSSD_{night} ($r = -0,63$, $p = 0,013$) were established.

Keywords: heart rate variability, obstructive sleep apnoea syndrome, obesity.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, синдром обструктивного апное сну, ожиріння.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is defined as a pathological condition in which the patient has repeated, short-term asphyxia due to complete or partial narrowing of the airways during sleep, accompanied by sound snoring, oxygen desaturation and frequent awakenings [1].

The prevalence of OSAS, according to various authors, ranges from 1,7 to 28,0% in the general population. The highest prevalence of OSAS among obese people is 18–52%, patients with cardiac pathologies (hypertension, coronary artery disease, heart failure) – 20–40%, the elderly (over 60 years) – 26–73%. It is believed that men are more often to suffer from OSAS than women (ratio 3–5 to 1 in the general population) [2].

At the same time, patients with OSAS suffer from poor sleep quality, increased daytime sleepiness, frequent depression, low quality of life, have an increased risk of accidents. Numerous studies have shown that OSAS is associated with an increased risk of developing and progressing of cardiovascular diseases, obesity, diabetes, etc. The most common complication during apnoea episodes is arrhythmias and sudden cardiac death associated with them [3]. A. Tilkian et al. was one of the first to report an association between OSAS and cardiac arrhythmias at 1976. Ventricular arrhythmias and ventricular tachycardia were found in 67% of the patients

with OSAS examined by them. Subsequently, more than 300 studies have been conducted to study the relationship between OSAS and arrhythmias, but their results still remain controversial [4]. Many authors only support the point of view that the most common type of arrhythmia in such patients is cyclic fluctuations in heart rate with frequent episodes of bradycardia during apnoea and normalisation of the heart rate after restoration of breathing. Such episodes of sinus arrhythmia are registered in more than 75% of patients. The degree of bradycardia correlates with the degree of oxygen desaturation during apnoea episodes. These changes driven by changes autonomic nervous system activation, but data of studies about the stages of activation are also contradictory.

It is possible to characterise the state of different branches the autonomic nervous system in physiological and pathological conditions by investigation of different parameters of heart rate variability (HRV). At the present hour, it has been reported that HRV has a high predictive value, given the simplicity of the preliminaries.

PURPOSE OF THE STUDY

The aim of the study was to assess 24-hours heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

MATERIALS AND METHODS

The observational study was conducted in the therapeutical and pulmonological departments of the CU “Central hospital of Komunarskyi district” and CU “City hospital №1” from May, 2017 to June, 2021.

The 143 eligible patients with OSA were enrolled into the main group in this study. Twenty healthy subjects with increased body weight and without significant chronic pathologies were included into the control group. The mean age and gender characteristics of the groups were similar.

The research was approved by the clinical research ethics committee of SI “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine”. Written informed

consent was obtained from all patients. This research was conducted in accordance with “the 1964 Helsinki Declaration.”

Exclusion criteria from the study were the following: rejection to sign the informed consents, patients with known cardiovascular pathologies, respiratory pathologies, diabetes or thyroid dysfunction, any known renal diseases, cognitive impairment, dementia, drug and alcohol abuse, skin diseases.

Each patient underwent a clinical evaluation during the consultation (with measurement of body mass, height, circumference of the neck, waist and hips), biological tests, cardio-respiratory monitoring and Holter ECG monitoring. The values of BMI, waist and hips circumferences did not differ significantly between both groups (Table 1).

Table 1

Clinical characteristics of the examined persons

Показник	Main group (n = 143)	Control group (n = 20)	p-value
Age, years	49,7 ± 7,6	47,6 ± 6,9	p = 0,362
Man/women	80/63	11/9	-
BMI, kg · m ²	31,4 ± 1,5	28,4 ± 2,2	p = 0,166
The waist Circumference, cm	92,5 ± 2,3	94,6 ± 3,2	p = 0,185
The neck circumference, cm	36,4 ± 1,6	32,3 ± 1,2	p = 0,106
The hip circumference, cm	93,6 ± 5,3	96,4 ± 2,5	p = 0,093
AHI, events per hour	22,4 ± 2,8	1,8 ± 0,6	p = 0,001

Cardio respiratory monitoring was conducted for OSAS diagnosis by Somno check 2.0 (Weinmann, Germany). The apnea-hypopnea index (AHI) was defined as the number of apneas and hypopneas per hour of sleep. According to the recommendations of the American Academy of Sleep Medicine (ICSD-3, 2014), OSAS was diagnosed with an apnea-hypopnea index (AHI) of more than 5 [5]. Desaturation index (DI) was defined as the percentage of sleep time with oxygen saturation < 90%.

Interpretation of heart rate variability (HRV) were performed in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology. Holter ECG was performed on the CardioSense (KHAI-Medica, Ukraine). The program automatically calculated the mean heart rate per day (HRmean), minimum heart rate per day (HRmin) and maximum heart rate per day (HRmax), absolute power of the very-low-frequency band (VLF), peak frequency of the low-frequency band (LF) and peak frequency of the high-frequency band (HF), expressed as in absolute and normalized units (LFN, HFN), their ratio (LF/HF), as well as the total power of the spectrum (TP), the standard deviation of RR intervals (SDRR), percentage of successive RR intervals that

differ by more than 50 ms (NN50), root mean square of successive RR interval differences (RMSSD), the average duration of the RR intervals (mRR).

Statistical analysis. The quantitative variables were expressed as means ± SD. Categorical variables were presented as percentages. The differences in each variable were evaluated by the Student's t-test for continuous variables and the χ^2 test for categorical variables. The relationships between parameters were evaluated by Pearson correlation analysis. A P-value < 0,05 was considered as an indication statistically significant difference between groups. Calculations were performed with SPSS-software (Version 23.0; SPSS, Chicago, IL).

RESULTS AND DISCUSSION

The average daily HR, HRmax and HRmin the main group was higher in comparison with the control group, but these changes had no significant differences (p ≥ 0,05). The heart rate analysis at night in patients with OSAS revealed the presence of periodic episodes of severe bradycardia (up to 28 beats/min.) with subsequent episodes of tachycardia and normalization of heart rhythm. Episodes of bradycardia/tachycardia during sleep in patients with OSAS could be explained as

the response of the autonomic nervous system to periods of apnea/hypopnea.

It was found that most indicators in patients of the main group and control group differed statistically significant in the HRV analysis. Thus, SDNN and RMSSD in patients from main group were lower than the corresponding values in the control group ($p = 0,022$, $p = 0,038$, respectively). During the day the value of pNN50 did not differ significantly between the groups, but at night this parameter decreased but was lower by 40% from the control value ($p = 0,007$). The maximum values during the day for SDNN and pNN50 in the main group were resisted at night in comparison

with the control group. There was a pathological increase in the spectral parameters (VLF, LF, LFN) during the day and at night in patients with OSAS, which indicated persistent hypersympathicotonia during daytime and nighttime. At the same time, the sufficient decrease in spectral indices (VLF, LF, LFN) at night did not occur in the main group in comparison with HRV standards and changes in main group ($p = 0,104$; $p = 0,447$; $p = 0,187$). The power of the high frequency spectra in the main group was lower relative to the control groups. Also, in OSAS, a Asufficient rise in HF and HFN was not recorded at night, in contrast to the control group (Table 2).

Table 2

Parameters of heart rate variability in studied groups

	Main group (n = 143)		Control group (n = 20)		p-value	
	Day	Night	Day	Night	p ₁	p ₂
HR, beats/min	84,1 ± 8,9	70,4 ± 14,2	78,8 ± 12,1	53,8 ± 10,5	0,091	0,012
HR _{max} , beats/min	123,8 ± 10,6	79,3 ± 14,2	96,2 ± 15,2	66,3 ± 4,9	0,174	0,088
HR _{min} , beats/min	64,4 ± 12,6	56,2 ± 11,3	56,7 ± 9,1	49,4 ± 10,6	0,255	0,033
mRR (msec)	988,4 ± 81,4	823,2 ± 79,3	659,3 ± 78,4	615,4 ± 68,6	0,003	0,137
SDNN (msec)	31,5 ± 11,7	44,2 ± 11,4	52,3 ± 13,4	45,2 ± 12,4	0,016	0,096
RMSSD (msec)	31,8 ± 9,6	37,2 ± 14,6	43,5 ± 11,5	41,4 ± 13,3	0,007	0,021
pNN50 (%)	6,8 ± 3,2	9,2 ± 4,8	9,6 ± 3,9	16,7 ± 7,1	0,288	0,013
VLF (msec ²)	1977,5 ± 451,7	1810,1 ± 318,2	711,3 ± 316,3	1243,2 ± 311,8	0,005	0,003
LF (msec ²)	543,8 ± 52,4	468,2 ± 70,2	415,2 ± 61,2	313,2 ± 59,8	0,031	0,022
LFN (%)	74,1 ± 8,4	67,3 ± 9,1	49,2 ± 7,2	38,4 ± 8,2	0,018	0,007
HF (msec ²)	88,1 ± 14,2	131,4 ± 13,5	228,7 ± 28,7	314,2 ± 28,4	0,001	0,005
HFN (%)	31,6 ± 6,2	38,3 ± 8,4	23,8 ± 7,4	36,4 ± 7,2	0,022	0,158
LF/HF	1 : 5	1 : 4	1 : 2	1 : 1	-	-
TP (msec ²)	1121,7 ± 134,6	2018,2 ± 145,1	1378,6 ± 113,6	956,7 ± 128,6	0,287	0,002

During the correlation analysis, a direct correlation was established between AHI, BMI and neck circumference ($r = 0,73$, $p = 0,007$; $r = 0,71$, $p = 0,003$, respectively). When compared with the spectral indices of HRV, an inverse correlation was established between the indices SDNN_{night}, and AHI ($r = -0,71$, $p = 0,024$), a positive correlation between LFN_{night} and AHI ($r = 0,70$, $p = 0,011$) and the negative correlation between AHI and RMSSD_{night} ($r = -0,63$, $p = 0,013$).

The results of the analysis of indicators of HRV in OSAS indicate the presence of severe autonomic imbalance, manifested by increased activity of the sympathetic nervous system both during the day and night and, accordingly, a pathological decrease in activity of the parasympathetic autonomic nervous system.

Our data are explained by the fact that obstruction of the upper respiratory tract during sleep and the resulting hypoxia is a powerful

irritant to the nervous system. Intermittent hypoxia and recurrent sympathicotonia during the night, irritation of chemo- and baroreceptors, hyperproduction of catecholamines, endothelial dysfunction and hemodynamic reactions can lead to a shift in autonomic balance not only at night but also during the day. All this leads to the modification of the adrenergic systems of the body [6, 7]. This primarily applies to changes in the sensitivity of peripheral adrenergic receptors. Thus, in several experiments it has been shown that there is a decrease in the sensitivity of β_2 -adrenergic receptors in patients with OSAS [6, 8]. In addition, an increase in serum norepinephrine concentrations has been reported in patients with OSAS [6, 8]. This may be one of the reasons for the decrease in HRV during the day in OSAS. Further differentiated determination of HRV changes at different degrees of severity of OSAS, as well as dynamic study of HRV on the background of OSAS

therapy will complement the already established pathogenetic mechanisms of development and progression of the disease and its complications.

CONCLUSIONS

1. It was shown that all patients with OSAS have Imbalance between branches of the automatic

nervous system which manifest as an pathological increase of activity of sympathetic branch in the day, and at night as well.

2. A significant correlations between AHI and BMI ($r = 0,73$, $p = 0,007$), neck circumference ($r = 0,71$, $p = 0,003$), and $SDNN_{night}$ ($r = -0,71$, $p = 0,024$), LF_{night} ($r = 0,70$, $p = 0,011$), $RMSSD_{night}$ ($r = -0,63$, $p = 0,013$) were established.

REFERENCE

1. Jordan A, Mc Sharry D, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet*. 2014; 383: 736–747.
2. Aeschbacher S, Bossard M, Schoen T. et al. Heart Rate Variability and Sleep-Related Breathing Disorders in the General Population. *Am. J. Cardiol*. 2016; 118 (6): 912–917.
3. Xuehao G, Leidan H, Xin L. Correlation Analysis between Polysomnography Diagnostic Indices and Heart Rate Variability Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *PLoS One*. 2016; 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156628>.
4. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*. 2017; 151 (1); 225–241. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.014.
5. Mansukhani M, Kolla B, Ramar K. International Classification of Sleep Disorders 2 and American Academy of Sleep Medicine Practice Parameters for Central Sleep Apnea. *Mansukhani M. Sleep Medicine Clinics*. 2014; 9 (1): 1–11.
6. Chouchou F, Pichot V, Barthelemy J-C. et al. Cardiac Sympathetic Modulation in Response to Apneas/Hypopneas through Heart Rate Variability Analysis. *PLoSOne*. 2014; 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086434>.
7. Alvarez-Estevez D, Moret-Bonillo V. Spectral Heart Rate Variability analysis using the heart timing signal for the screening of the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Comput. Biol. Med*. 2016; 71: 14–23.
8. Eichhorn L, Erdfelder F, Kessler F. Influence of Apnea-induced Hypoxia on Catecholamine Release and Cardiovascular Dynamics. *Int. J. Sports Med*. 2016; 7. doi: 10.3791/54933.

Стаття надійшла до редакції 01.09.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(50\).2021.2](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(50).2021.2)**В. В. Новак, В. Г. Ярешко, С. Д. Шаповал**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**V. V. Novak, V. G. Yareshko, S. D. Shapoval**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ПЕЙЗАЖ ПІОГЕННИХ АБСЦЕСІВ ПЕЧІНКИ

Microbiological landscape of pyogenic liver abscesses

Реферат

Мета роботи. Вивчити особливості мікробно-го пейзажу АП на різних стадіях їх формування.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати обстеження та лікування 80 хворих з піогенними абсцесами печінки за період 2019–2020 рр. Середній вік пацієнтів склав $48,4 \pm 4,7$ роки. Тривалість захворювання до моменту госпіталізації складала в середньому $10,2 \pm 3,4$ діб. Стан всіх хворих оцінювався як середньої важкості та важкий, госпіталізація здійснювалася за невідкладними показами. Критерієм включення було наявність піогенних абсцесів печінки, критеріями виключення – холангіогенні та специфічні абсцеси. Мікробіологічні дослідження видового складу збудників та їх чутливість до антибіотиків проведено всім хворим під час операції та в динаміці післяопераційного періоду.

Результати. Мікробний пейзаж піогенних абсцесів в різних їх стадіях формування відрізнявся як у кількісному, так і у якісному співвідношенні. Висів аеробної моноінфекції з гнійних вогнищ у I стадії був переважаючим ($P < 0,05$) і склав 69,4%. При цьому, аеробна грамнегативна (грам (-)) флора осередків інфекції переважала грампозитивну (грам (+)). Висів аеробної моноінфекції з гнійних вогнищ у II стадії переважав ($P < 0,05$) кількість висіву мікробних асоціацій і склав 73,4%. У III стадії кількість мікробних асоціацій, що висівалися із гнійного осередку збільшилася з 26,6 до 36,6% ($P < 0,05$). Збільшення відбулося за рахунок висівання аеробних асоціацій. Основна частка серед грам (-) аеробів припадала на *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae*, а основним представником змішаної аеробної інфекції був *St. aureus* (у тому числі

Abstract

The development of modern technologies has certainly contributed to significant progress in the diagnosis and treatment of liver abscesses (AP). To date, the disease itself no longer leads to threatening rates of complications and mortality [1, 4, 9].

Bacterial infection is one of the leading pathogenetic factors in patients with pyogenic liver abscesses. Therefore, it is very important to detect and identify the pathogen in the early stages of the disease for antibacterial therapy (ABT) [2, 5, 11]. Verification of the etiological structure of the foci of infectious-inflammatory process in patients with pyogenic liver abscesses is a significant problem at the present stage, which is confirmed by numerous domestic and foreign scientific publications [3, 6, 8]. Therefore, the microbiological characteristics of the bacterial flora in patients with pyogenic liver abscesses are the basis for the formation of a program of rational ABT and assessment of the disease [7, 10].

Purpose of the study. To study the features of the microbial landscape of AP at different stages of their formation.

Materials and methods. The results of examination and treatment of 80 patients with pyogenic liver abscesses for the period 2019–2020 were analyzed. The average age of patients was $48,4 \pm 4,7$ years. The duration of the disease at the time of hospitalization averaged $10,2 \pm 3,4$ days. The condition of all patients was assessed as moderate and severe, hospitalization was carried out on urgent indications. The inclusion criterion was the presence of pyogenic liver abscesses, the exclusion criteria were cholangiogenic and specific abscesses. Microbiological studies of the species composition of pathogens and their sensitivity to antibiotics

MRSA – штами). У IV стадії формування піогенних абсцесів печінки, кількість мікробних асоціацій, що висівалися із гнійного осередку, практично не відрізнялася від висіву моноінфекції ($P > 0,05$). Траплялися випадки висіву факультативних анаеробів роду *Peptostreptococcaceae* та факультативно анаеробної бактерії роду *Clostridium*.

Висновок. Проведення адекватної комбінованої АБТ хворим на АП за розробленими алгоритмами, дозволило скоротити терміни одужання пацієнтів: на 3–4 добу відмічалася нормалізація температури тіла ($t = 5,66176$; $P < 0,000001$) та лейкоцитарної формули ($t = 8,56860$; $P < 0,000001$) у хворих основної групи у порівнянні з пацієнтами контрольної. В свою чергу, це сприяло вірогідному скороченню тривалості перебування хворих у стаціонарі на 3 доби ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$).

Ключові слова: мікрофлора піогенних абсцесів печінки.

were performed in all patients during surgery and in the dynamics of the postoperative period.

Results. The microbial landscape of pyogenic abscesses in their different stages of formation differed both in quantitative and qualitative ratio. Seeding of aerobic monoinfection from purulent foci in stage I was predominant ($P < 0,05$) and amounted to 69,4%. In this case, the aerobic gram-negative (gram (-)) flora of the foci of infection prevailed over the gram-positive (gram (+)). In stage III, the number of microbial associations sown from the purulent cell increased from 26,6 to 36,6% ($P < 0,05$). The increase was due to the sowing of aerobic associations. The main share among gram (-) aerobes was *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*, and the main representative of the mixed aerobic infection was *St. auerus* (including MRSA strains). In stage IV formation of pyogenic liver abscesses, the number of microbial associations sown from the purulent cell did not differ from the sowing of monoinfection ($P > 0,05$). There have been cases of seeding of facultative anaerobes of the genus *Peptostreptococcaceae* and facultative anaerobic bacteria of the genus *Clostridium*.

Conclusion. Carrying out of adequate combined ABT to patients with AP according to the developed algorithms, allowed to reduce terms of recovery of patients: for 3–4 days normalization of body temperature ($t = 5,66176$; $P < 0,000001$) and a leukocyte formula ($t = 8,56860$; $P < 0,000001$) in patients of the main group compared with control patients. In turn, this contributed to a probable reduction in the length of stay of patients in the hospital for 3 days ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$).

Keywords: microflora of pyogenic liver abscesses.

ВСТУП

Розвиток сучасних технологій безумовно сприяв значному прогресу діагностики та лікування абсцесів печінки (АП). На сьогоднішній час саме захворювання вже не призводить до загрозливих показників ускладнень та летальності [1, 4, 9].

Бактеріальна інфекція є одним з провідних патогенетичних чинників у хворих з піогенними абсцесами печінки. Тому дуже важливо виявити та ідентифікувати збудника на ранніх етапах захворювання для проведення антибактеріальної терапії (АБТ) [2, 5, 11].

Верифікація етіологічної структури осередків інфекційно-запального процесу у пацієнтів на піогенні абсцеси печінки являє на сучасному етапі значущу проблему, що підтверджується чисельними вітчизняними і закордонними науковими публікаціями [3, 6, 8]. Тому мікробіологічна характеристика бактеріальної флори у хворих на піогенні абсцеси печінки є основою

для формування програми раціональної АБТ та оцінки перебігу захворювання [7, 10].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити особливості мікробного пейзажу АП на різних стадіях їх формування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані результати обстеження та лікування 80 хворих з піогенними абсцесами печінки, що перебували на лікуванні в І хірургічному відділенні КНП «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 рр. Середній вік пацієнтів склав $48,4 \pm 4,7$ роки, при цьому переважали чоловіки (62,9%).

Критерієм включення було наявність піогенних абсцесів печінки, критеріями виключення – холангіогенні та специфічні абсцеси.

Тривалість захворювання до моменту госпіталізації складала в середньому $10,2 \pm 3,4$ діб.

Стан всіх хворих оцінювався як середньої важкості та важкий, госпіталізація здійснювалася за невідкладними показами.

Комплекс бактеріологічних досліджень складався з визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якісного складу мікробних збудників та кількості мікробних тіл на 1 г тканини. Для визначення чутливості мікроорганізмів гнійного осередку до антибактеріальних препаратів застосовували автоматизовані апарати «Vitek-2» чи «BaCT ALERT» (Франція). Сучасні автоматичні методи дослідження зафіксували зріст мікроорганізмів протягом 6–8 годин, що дозволяє вже через 24–48 годин отримати точну ідентифікацію збудника.

Мікробіологічні дослідження видового складу збудників та їх чутливість до антибіотиків проведено всім хворим під час операції та в динаміці післяопераційного періоду.

Для статистичного аналізу використовували методи описової статистики. При порівнянні якісних ознак використовували критерій χ^2 . У тому випадку, якщо число очікуваного явища було менше 10 хоча б в одній клітинці, при аналізі чотирьохпольної таблиці розраховували критерій χ^2 з поправкою Йейтса, при числі явища менше 5 – точний критерій Фішера. Критичний рівень статистичної значущості в роботі прийнятий за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Давати кількісну та якісну оцінку збудникам у хворих з піогенними абсцесами печінки взагалі, на наш погляд, не вельми коректно. Адже зрозуміло, що мікробний пейзаж піогенних абсцесів від перших ознак локального запального процесу в печінці та в кінцевій стадії формування піогенної капсули, може бути різний. Тому ми керувалися класифікаційними ознаками розвитку абсцесів, яка була «робочою» класифікацією клініки та використовувалася впродовж декількох років: I стадія – локальні запальні зміни паренхіми без її деструкції; II – деструктивні зміни паренхіми без ознак чітких кордонів; III – чіткі кордони деструктивних змін з невираженою капсулою; IV стадія – формування капсули з повною деструкцією тканин.

Мікробний пейзаж піогенних абсцесів в різних їх стадіях формування відрізнявся як у кількісному, так і у якісному співвідношенні.

Висів аеробної моноінфекції з гнійних вогнищ у I стадії був переважаючим ($P < 0,05$) і склав 69,4%. При цьому, аеробна грамнегативна (грам (-)) флора осередків інфекції переважала грампозитивну (грам (+)).

Групи *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* висівалися майже з однаковою частотою, а висів *Ps. aeruginosa* в монокультурі відмічався в поодиноких випадках. Одностайного

пояснення цьому явищу дати не можна. Можливо, надмірне застосування цефалоспоринових III–IV генерації наприкінці XX століття призвело до перерозподілу у видовому складі мікрофлори, чи та обставина, що раніше фірмами в основному впроваджувалися антибіотики з переважаючою дією на грам (+) флору.

Серед представників грам (+) флори висівалися *St. auerus*, *Ent. faecalis*, а аеробно-анаеробні асоціації висівалися в поодиноких випадках.

Висів аеробної моноінфекції з гнійних вогнищ у II стадії переважав ($P < 0,05$) кількість висіву мікробних асоціацій і склав 73,4%. Але рівновага серед збудників грам (+) та грам (-) мікрофлори зберігалася. В одному випадку висівався *Acinetobacter baumannii*. Частота висіву мікроорганізмів у хворих I та II стадії розвитку піогенних абсцесів печінки вірогідно не відрізнялися ($P > 0,05$).

У III стадії кількість мікробних асоціацій, що висівалися із гнійного осередку збільшилася з 26,6 до 36,6% ($P < 0,05$). Збільшення відбулося за рахунок висівання аеробних асоціацій. Аеробно-анаеробні асоціації висівалися в поодиноких випадках, а висівання анаеробних асоціацій ми не відзначали.

Основним представником змішаної аеробної інфекції був *St. auerus* (у тому числі MRSA – штами). Найчастіше він висівався з грам (+) паличками *Ent. faecalis*, *Corinebacterium* spp. та *St. epidermalis*.

Основна частка серед грам (-) аеробів припадала на *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae*. Аеробна неклостридіальна інфекція у хворих з піогенними абсцесами печінки спостерігалася в 2 випадках. Проте визначення анаеробних збудників хірургічної інфекції зберігає свою актуальність, оскільки перебіг захворювання у таких випадках має свої відмінності, які необхідно враховувати у лікувальному процесі.

Найбільше клінічне значення з групи неферментуючих мікроорганізмів у складі аеробних асоціацій має *Ps. aeruginosa* та *Acinetobacter* spp. Вони займають особливе місце серед гнійної мікрофлори завдяки своєрідним шляхам поширення та умов існування, а також здатності пригнічувати зріст іншої мікрофлори. Слід зазначити, що при збільшенні терміну перебування хворих у стаціонарі, частота висіваємості синьо-гнійної палички та ацінетобактера збільшується. Збудники характеризуються високим рівнем природної чутливості до більшості антибіотиків, проте їх характерною особливістю є швидке формування стійкості до антибактеріальних препаратів багатьох груп.

У IV стадії формування піогенних абсцесів печінки, кількість мікробних асоціацій, що висівалися із гнійного осередку, практично не відрізнялася від висіву моноінфекції ($P > 0,05$). Траплялися випадки висіву факультативних

анаеробів роду *Peptostreptococcaceae* та факультативно анаеробної бактерії роду *Clostridium*.

Основним представником змішаної аеробної інфекції був *St. auerus* (у тому числі MRSA-штами). Найчастіше він висівався з грам (+) паличками *Ent. faecalis*, а основна частка серед грам (-) аеробів припадала на *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae*.

Ефективність антибактеріальної терапії оцінювали по клінічним даним та поліпшенню лабораторних показників (нормалізація температури тіла і лейкоцитарної формули).

Температури тіла у хворих основної групи нормалізувалася на 3–4 добу після початку лікування, у хворих групи порівняння гіпертермія спостерігалась вірогідно довше – до 5–6 доби ($t = 5,66176$; $P < 0,000001$).

Зміни в лейкоцитарній формулі теж вірогідно швидше приходили до норми у пацієнтів основної групи на 4–5 добу від початку стаціонарного лікування, у порівнянні з контрольною –

на 5–6 добу ($t = 8,56860$; $P < 0,000001$).

Крім вище зазначених показників, також оцінювали тривалість стаціонарного лікування хворих на піогенні АП. Середній ліжко-день основної групи пацієнтів був статистично коротший ніж у групі порівняння і складав $16,15 \pm 0,53$ днів проти $19,20 \pm 0,54$ ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$).

ВИСНОВКИ

Проведення адекватної комбінованої АБТ хворим на АП за розробленими алгоритмами, дозволило скоротити терміни одужання пацієнтів: на 3–4 добу відмічалася нормалізація температури тіла ($t = 5,66176$; $P < 0,000001$) та лейкоцитарної формули ($t = 8,56860$; $P < 0,000001$) у хворих основної групи у порівнянні з пацієнтами контрольною. В свою чергу, це сприяло вірогідному скороченню тривалості перебування хворих у стаціонарі на 3 добу ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Шапринський В.О. Абсцеси печінки: діагностика та підходи до лікування/В. М. Макаров, О. А. Камінський//Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2019. – № 2. С. 8–10.
2. Бушланов П. С. Современные тенденции в лечении абсцессов печени/П. С. Бушланов, П. В. Мерзликин, Е. М. Семичев, А. Н. Байков// Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – № 6 – С. 87–90.
3. Бойко В. В. Лікування абсцесів печінки/Р. М. Смачило, О. М. Тищенко, О. В. Малоштан, Є. В. Мушенко//Оригінальні дослідження. – 2018. – № 2 С. 10–15.
4. Кутовой А. Б. Опыт лечения абсцессов печени/А. А. Клишин, С. О. Косульников, К. В. Кравченко, С. А. Тарнопольский//Клиническая медицина. – 2018. – № 2 – С. 59–62.
5. Поляцко К. Г. Гострі бактеріальні абсцеси печінки: особливості діагностики та лікування//Шпитальна хірургія. – 2016. № 1 – С. 79–81.
6. Ontanilla G. Liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* and its relation to colon lesions/G. Ontanilla, J. M. Herrera, J. M. Alcívar [et al.]//Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2015. – V. 107 (1). – P. 51–52.
7. Otto M. dos S. Pyogenic liver abscess: Diagnostic and therapeutic management/M. dos S. Otto, H. S. Lunardelli and A. F. Ribeiro-Junior Marcelo//Arq Bras Cir Dig. – 2016. – V. 29 (3). – P. 194–197.
8. Prognostic Factors and Visual Outcomes of Pyogenic Liver Abscess-Related Endogenous *Klebsiella pneumoniae* Endophthalmitis: A 20-year retrospective review / Y.H. Chen, Y.H. Li, Y.J. Lin [et al.]//Sci Rep. 2019 Jan 31; 9 (1): 1071.
9. Liver abscess caused by Gram-negative spiral bacilli/H. Hagiya, K. Kimura, I. Nishi, K. Tomono//J.M.M. Case Rep. 2018 Jun 8; 5 (7).
10. The impact of previous abdominal surgery on clinical characteristics and prognosis of pyogenic liver abscess: A 10-year retrospective study of 392 patients/J. Zhang, Z. Du, J. Bi J [et al.]//Medicine (Baltimore). 2018 Sep; 97 (39).

Стаття надійшла до редакції 07.07.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.3](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.3)

Н. С. Луценко, О. Д. Мазур, О. С. Шаповал, Л. І. Зварич, Н. Ф. Єфіменко

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

N. S. Lutsenko, O. D. Mazur, O. S. Shapoval, L. I. Zvarich, N. F. Efimenko

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ПСИХОСОБИСТІСНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ КЛІМАКТЕРИЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Psychopersonal characteristics of women with varying degrees of menopausal disorders

Реферат

Перименопаузальний період – це вік найвищого духовного та інтелектуального розвитку жінки, тому нейровегетативні та психоемоційні розлади цього періоду набувають особливого медично-соціального значення і потребують міждисциплінарного підходу.

Мета дослідження. Виявити психологічні особливості жінок з клімактеричними розладами легкого та середнього ступенів у перименопаузальному періоді.

Матеріали та методи. Комплексно обстежена 51 жінка у перименопаузальному періоді: I основна група – 20 пацієнток зі слабким ступенем КС, II основна – 16 жінок з клімактеричними розладами середньої важкості; контрольну групу склали 15 практично здорових жінок. Ступінь тяжкості КС визначали із використанням модифікованого менопаузального індексу (ММІ) Купермана. Всім пацієнткам проведено психодіагностичне обстеження за допомогою шкал реактивної та особистісної тривожності по Ч.Д. Спілбергу та Ю.Л. Ханіну, тест-опитувальника Г. Айзенка, анкетування «Індекс жіночої сексуальної функції» (FSFI), для оцінки якості життя використовували загальний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form).

Результати. У жінок основних груп переважали нейровегетативні ($14,5 \pm 2,6$ та $26,6 \pm 4,2$ бали в I та II групах спостереження) та психоемоційні розлади ($4,9 \pm 1,3$ та $11,2 \pm 1,6$ бали відповідно). Рівні гормонів (ФСГ, E_2 , ПРЛ) відповідали перименопаузальним значенням, але достовірно відрізнялись

Abstract

The perimenopausal period is the age of the highest spiritual and intellectual development of a woman; therefore, neurovegetative and psycho-emotional disorders of this period acquire a special medical and social value and require an interdisciplinary approach.

Purpose of the study. To identify the psychological characteristics of women with mild and moderate menopausal disorders in the perimenopausal period.

Materials and methods. A total of 51 women were examined in the perimenopausal period: I main group – 20 patients with a low degree of CS, II main group – 16 women with menopausal disorders of moderate severity; the control group consisted of 15 healthy women. The severity of menopausal syndrome was determined using a modified menopausal Cooperman's index. All patients underwent psychodiagnostic examination using reactive and personal anxiety scales according to Ch.D. Spielberg and J.L. Hanina, G. Eisenko's test questionnaire, the Women's Sexual Function Index (FSFI) questionnaire, used the SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form) general questionnaire to assess quality of life.

Results. In women of the main groups, neurovegetative ($14,5 \pm 2,6$ and $26,6 \pm 4,2$ points in the first and second groups of observation) and psycho-emotional disorders ($4,9 \pm 1,3$ and $11,2 \pm 1,6$ points) prevailed, respectively. Hormone levels (FSH, E_2 , PRL) corresponded to perimenopausal values, but were significantly different from those of the control group. Identified individual-personal properties of women with

від показників групи контролю. Виявлено індивідуально-особистісні властивості жінок з КС, зокрема інтроверсія та емоційна нестабільність. Порівняльний аналіз за шкалами Спілберга-Ханіна показав, що більш ніж у половини (55,0%) в I основній та у більшості (81,25%) жінок в II основній групі проти 33,35% в групі контролю ($p < 0,05$) діагностовано високий рівень особистісної тривожності; середній рівень ситуативної тривожності був найвищим у жінок II групи – $54,83 \pm 6,0$ бали проти $43,2 \pm 5,3$ бали в I основній групі та $36,3 \pm 4,8$ балів у пацієнок без клімактеричних порушень ($p < 0,05$). У 24 (77,42%) жінок основної групи виявлена сексуальна дисфункція, при цьому її ступінь був найбільшим при середній важкості клімактеричних розладів. Клімактеричні розлади різного ступеня важкості, підвищена тривожність та нейротизм, сексуальна дисфункція відбилися на якості життя пацієнок.

Висновок. Сформована психоособистісна характеристика жінок з різним ступенем клімактеричних порушень у перименопаузальному періоді.

Ключові слова: перименопауза, клімактеричний синдром, менопаузальний індекс, тривожність, сексуальна дисфункція, якість життя.

the CS, in particular introversion and emotional instability. A comparative analysis on the Spielberg-Khanin scales showed that more than half (55,0%) in the first main group and the majority (81,25%) of women in the second main group versus 33,35% in the control group ($p < 0,05$), a high level of personal anxiety was diagnosed; the average level of situational anxiety was highest among women in group II – $54,83 \pm 6,0$ points versus $43,2 \pm 5,3$ points in the first group and $36,3 \pm 4,8$ points in patients without menopausal disorders ($p < 0,05$). In 24 (77,42%) women of the main group, sexual dysfunction was detected, while its degree was greatest with moderately severe climacteric disorders. Menopausal disorders of varying severity, increased anxiety and neuroticism, sexual dysfunction affected the quality of life of patients.

Conclusion. Formed psychopersonal characteristics of women with varying degrees of menopausal disorders in the perimenopausal period.

Keywords: perimenopause, menopausal syndrome, menopausal index, anxiety, sexual dysfunction, quality of life.

ВСТУП

Період, протягом якого на фоні вікових змін в організмі жінки домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, а саме зниження генеративної і менструальної функції внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функції яєчників, називається клімактерієм – в перекладі з грецької – «щабель сходів». Одним із послідовних етапів клімактерію є перименопауза, що продовжується від початку нерегулярних менструальних циклів (менопаузальний перехід) до 12 місяців після останньої самостійної менструації [11].

Фундаментом, що визначає перебіг даного періоду за фізіологічним або патологічним типом є стан адаптаційно-компенсаторних процесів у центральній нервовій системі. Клімактерій, з нейробіологічної точки зору, можна розглядати як поєднання вікових і стрес-індукованих порушень діяльності мозку [1, 2, 7].

Враховуючи те, що перименопаузальний вік, як правило є віком найвищого духовного та інтелектуального розвитку, коли жінка досягає професійної зрілості, найбільш затребувана у суспільстві та сім'ї, особливого медико-соціального значення набувають аспекти, які визначають якість життя жінки в цей період [6, 12].

За даними різних авторів, у 60–80% жінок перименопауза ускладнюється розвитком клімактеричного синдрому (КС), серед ранніх проявів

якого найчастіше виникають вегетосудинні та психопатологічні розлади за рахунок дисбалансу активності різних нейромедіаторних систем мозку [8, 10]. Так, достатньо добре відомий феномен ослаблення дофамінергічної нейромедіації на тлі відносної активації адренергічних процесів у період клімактерію з наступним розладом діяльності катехоламінергічних систем, які відіграють ключову роль в підтриманні гомеостазу кровообігу та контролю артеріального тиску [5]. Також важливу роль у розвитку психоемоційних порушень при цьому відіграє ослаблення ГАМК (гама-аміномасляна кислота)-ергічної нейромедіації, типове як для старіння мозку, так і для естрогенного дефіциту та пов'язане з ослабленням біосинтезу ГАМК і зі зменшенням ГАМК-рецепторного зв'язування. Саме ці порушення є підґрунтям формування реакції «тривожного очікування», характерної для КС, а при своєму прогресуванні – тривожних розладів, депресій та панічних нападів [4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявити психологічні особливості жінок з клімактеричними розладами легкого та середнього ступенів у перименопаузальному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота проводилась на кафедрі акушерства та гінекології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» на базі

ЗОЗ «Пологовий будинок № 3» м. Запоріжжя. На першому етапі дослідження проведено оцінку наявності клімактеричних розладів у 125 жінок перименопаузального віку (42–53 років). Ступінь тяжкості КС визначали із використанням модифікованого менопаузального індексу (ММІ) Купермана (1959 р.) в модифікації Уварової О.В. (1983 р.) [8]. Критеріями включення в основну групу спостереження були перименопаузальний період, клінічно та лабораторно підтверджені симптоми КС легкого та середнього ступенів, протипоказання або відмова від МГТ, підписана поінформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення – тяжкі клімактеричні порушення, прийом комбінованих естроген-гестагенних, вегетотропних, ноотропних, психотропних препаратів протягом останнього місяця або на момент обстеження, гострі запальні процеси, злоякісні новоутворення будь-якої локалізації, тяжкі соматичні захворювання; відмова пацієнтки від участі.

Комплексно обстежено 51 жінку, які були розподілені на групи: I основна – 20 пацієнток з зі слабким ступенем КС (ММІ – 12–34 бали), II основну групу склали 16 жінок, які мали клімактеричні розлади середньої важкості (ММІ – 35–58 балів). Контрольна група включала 15 практично здорових жінок у періоді перименопаузи без ознак КС.

При анкетуванні пацієнток враховували час появи перших симптомів КС, репродуктивний анамнез (вік менархе, регулярність менструальних циклів або тривалість їх відсутності, кількість вагітностей, пологів, використання гормональних препаратів, перенесені гінекологічні захворювання та операції), наявність соматичної патології.

Усім пацієнткам окрім рутинного загально-соматичного та гінекологічного обстеження на етапі скринінгу проводилось ультрасонографічне обстеження органів малого тазу в режимі реального часу за стандартною методикою конвексними датчиками (апарат «Volusion E8», General Electric). Враховували дані мамологічного обстеження за умови його проведення впродовж року перед включенням у дослідження.

Для оцінки гормональних перименопаузальних змін визначали в сироватці крові імуноферментним методом рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ) та тиреотропного гормону (ТТГ) – за допомогою наборів реактивів фірми «Вектор Бест» (Росія), естрадіолу (E₂) – з використанням тест-систем фірми «DRG» (США) на аналізаторі «ТЕКАН» (Австрія).

Всім пацієнткам проведено психодіагностичне обстеження за допомогою шкал реактивної та особистісної тривожності по Ч.Д. Спілбергу та Ю.Л. Ханіну, тест-опитувальника Г. Айзенка, анкетування «Індекс жіночої сексуальної функції» (FSFI) [9, 14]. Для оцінки якості життя використовували загальний опитувальник SF-36

(Medical Outcomes Study Short Form). Відповіді на 36 пунктів були згруповані у вісім шкал, статистичне оброблення даних проводилось за допомогою автоматизованої програми «Test_sf36» [13].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel і Statistica for Windows V. 6,0. Для кожного кількісного параметра були визначені середнє значення (M), помилка середнього (m), для якісних даних – частоти (%). Відповідно до нормальності розподілу значень використовували параметричні методи (t-критерій Стьюдента). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки основних та контрольної груп достовірно не різнилися за віком – середній склав $50,94 \pm 4,20$ років.

На час включення в дослідження нерегулярний менструальний цикл був присутнім у 12 (60,0%) жінок I основної та у 6 (37,5%) – II основної групи, в контрольній групі – у 8 (53,36%) пацієнток. Період відсутності менструацій у всіх жінок достовірно не відрізнявся і становив в середньому $7,33 \pm 1,53$ місяців.

При опитуванні виявлено, що патологічні перименопаузальні прояви тривали у пацієнток I основної групи протягом $11,0 \pm 1,5$ місяців, II групи – $18,5 \pm 3,5$ місяців ($p < 0,05$).

Як зазначалось раніше, розподіл обстежених жінок на клінічні групи здійснювався з урахуванням сумарного ММІ, який мав вихідне значення у жінок з легким ступенем КС (I основної групи) – $23,7 \pm 3,3$ бали, при середній важкості перебігу КС (II основна група) – $42,2 \pm 5,3$ бали.

Як показав докладний аналіз симптомів КС, у жінок основних груп переважали нейровегетативні ($14,5 \pm 2,6$ та $26,6 \pm 4,2$ бали в I та II групах спостереження) та психоемоційні розлади ($4,9 \pm 1,3$ та $11,2 \pm 1,6$ бали відповідно), при цьому обмінно-ендокринні порушення були стабільно низькими (в середньому $2,72 \pm 1,1$ бали) незалежно від ступеня тяжкості КС.

Стосовно гормонального гомеостазу, то у всіх обстежуваних жінок рівні гормонів відповідали перименопаузальним значенням (табл. 1).

Результати порівняльного аналізу показали, що концентрація ФСГ у плазмі крові значно варіювала, але знаходилась в межах референтних значень для періоду перименопаузи; при цьому у жінок з клімактеричними розладами до початку лікування виявилася достовірно ($p < 0,05$) більшою ($50,6 \pm 10,3$ і $57,4 \pm 13,8$ мМЕ/мл відповідно в I та II групах) відносно показника у практично здорових пацієнток ($39,5 \pm 2,5$ мМЕ/мл).

Концентрація E₂ в усіх групах обстеження була знижена, що свідчило про наявність естрогенного дефіциту у жінок в періоді перименопаузи.

Гормональний статус жінок клінічних груп

Показник	I основна група, n = 20 M ± m	II основна група, n = 16 M ± m	Контрольна група, n = 15 M ± m
ФСГ, мМЕ/мл	50,6 ± 10,3*	57,4 ± 13,8*	39,5 ± 2,5
E ₂ , пг/мл	80,9 ± 9,4*	74,6 ± 10,2*	93,9 ± 9,9
ПРЛ, мМЕ/мл	300,8 ± 35,4	346,6 ± 33,0*	270,3 ± 23,5

Примітка: * – різниця достовірна проти показників контрольної групи, $p < 0,05$

Проте у пацієток з клінічними проявами патологічного клімаксу показники естрогенів були достовірно нижчими, ніж при його фізіологічному перебігу: $80,9 \pm 9,4$ пг/мл в I групі, $74,6 \pm 10,2$ пг/мл в II групі проти $93,9 \pm 9,9$ пг/мл в групі контролю ($p < 0,05$).

При визначенні вмісту ПРЛ в плазмі крові не було виявлено жодного випадку гіпо- або гіперпролактинемії.

Лабораторна оцінка тиреоїдного статусу жінок на етапі скринінгу довела відсутність дисфункції щитоподібної залози у всіх клінічних групах. Так, рівні ТТГ достовірно не відрізнялись між пацієтками і склали в середньому в I основній групі – $2,02 \pm 0,85$ мМЕ/л, в II – $1,76 \pm 0,66$ мМЕ/л, в групі контролю – $1,58 \pm 0,67$ мМЕ/л ($p > 0,05$).

Загальновідомо, що велике значення в розвитку і прояву симптомів захворювання мають властивості особистості. При первинному зверненні була визначена структура особистості пацієток клінічних груп. Використання тест-опитувальника Г. Айзенка дозволило виявити деякі індивідуально-психологічні відмінності (рис. 1).

Як видно, жінкам з симптомами КС більш властива інтроверсія, яка зустрічалася у більшості (80,55%) пацієток основної групи відносно 53,36% в контрольній групі ($p < 0,05$).

Схильність інтровертів до патологічного перебігу перименопаузи вперше встановлена в даній роботі та дозволяє відносити цю властивість особистості до групи ризику з розвитку клімактеричних психоемоційних розладів.

Нейротизм як властивість особистості, що характеризує людину з боку емоційної нестійкості, тривожності, напруженості, лабільності вегетативної нервової системи, невірноваженості нервово-психічних процесів, виявився посиленням (оцінка понад 12 балів) у двох третинах (24–66,67%) пацієток з клімактеричними розладами. В контрольній групі емоціональна нестабільність спостерігалась в 2,0 рази рідше (у 5–33,35%), а для більшості (66,65%) пацієток була характерна емоційна стійкість (рис. 1). Посилення властивостей нейротизму проявлялося в чутливості до стресогенних ситуацій, схильності до неприємних переживань та швидкої зміни настрою, почуття неспокою і заклопотаності, неувважності уваги.

За допомогою шкали Спілберга-Ханіна визначено, що середній показник особистої тривожності, яка є стійкою індивідуальною характеристикою і передбачає наявність тенденції сприймати досить широкий діапазон ситуацій як загрозові, склав у жінок з клімактеричними симптомами (основна група) $49,3 \pm 6,7$ бали, в контрольній групі – $35,5 \pm 5,1$ бали (рис. 2).

При цьому більш ніж у половини (55,0%) в I основній та у більшості (81,25%) жінок в II основній групі проти 33,35% в групі контролю ($p < 0,05$) діагностовано високий рівень тривожності, що дає підставу прогнозувати появу у цих пацієток стану тривожності в різноманітних ситуаціях. При цьому помірна особиста тривожність відзначена у 7 (35,0%) та 3 (18,75%) жінок відповідно; низький рівень діагностовано у 2 (10,0%) пацієток з легким ступенем КС і в жодному випадку при середньому ступені перименопаузальних розладів.

Порівняльний аналіз ситуативної тривожності, яка виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і характеризується цілою низкою переживань, показав, що її середній рівень виявився найвищим у жінок II групи – $54,83 \pm 6,0$ бали проти $43,2 \pm 5,3$ бали в I основній групі та $36,3 \pm 4,8$ балів у пацієток без клімактеричних порушень ($p < 0,05$).

Жіноча сексуальна дисфункція у період перименопаузи поліетіологічна як медична проблема і залежить від функціонування в єдиному поєднанні нервової та серцево-судинної систем відповідно до гармонії ендокринологічної цілісності [3].

В результаті анкетного опитування з'ясовано, що 31 (86,11%) жінка з перименопаузальними розладами (основна група) продовжувала статеві стосунки. Тестування з основних показників сексуального здоров'я (The Female Sexual Function Index (FSFI) – індекс жіночої сексуальної функції) виявило, що серед пацієток з КС сексуальні дисфункції спостерігалися у 24 (77,42%) випадків. Порівняльний аналіз показав, що на тлі патологічного перебігу клімактерію відзначено зменшення відносно контрольної групи «бажання» в 1,54 рази в I основній групі та в 1,93 рази в II групі, «збудження» – в 1,27 та 1,56 рази, зниження якості оргазму – в 1,28 та 1,22 рази, задоволення статевими стосунками – в 1,26 і 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$) (рис. 3).



Рис. 1. Особистісна характеристика жінок з перименопаузальними порушеннями та без клімактеричного синдрому

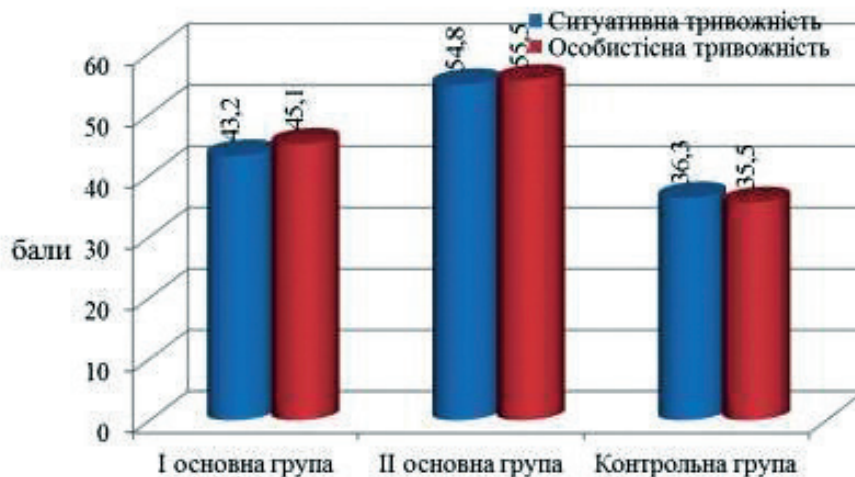


Рис. 2. Оцінка тривожності як властивості особистості та психологічного стану

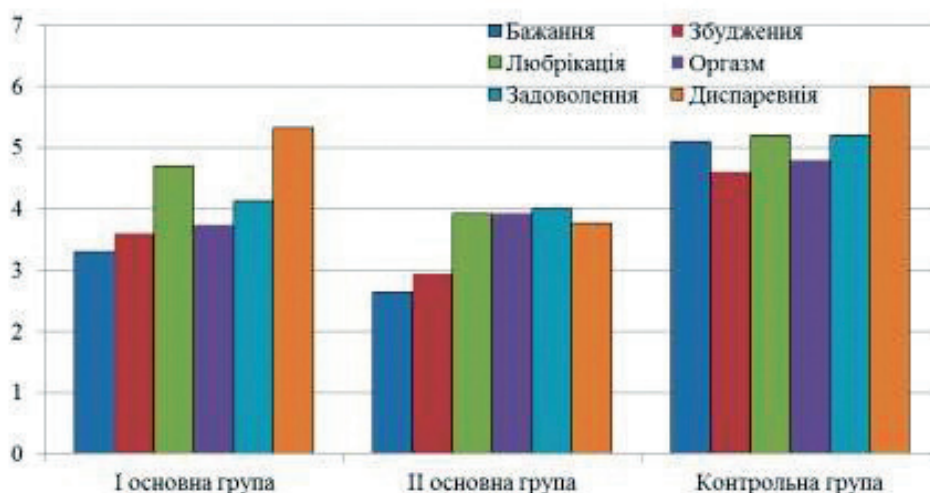


Рис. 3. Основні показники сексуальної функції жінок за шкалою FSFI

При цьому ступінь сексуальної дисфункції виявилася найвищою у пацієток II основної групи, які мали клімактеричні розлади

середньої важкості за MMI. Визначені зміни сексуального здоров'я у обстежених жінок з КС призводили до формування дисгармонії

статевих стосунків пари, однак пацієнтки на ці порушення не звертали достатньої уваги і за спеціалізованою сексологічною допомогою не зверталися. Клімактеричні розлади різного ступеня важкості, підвищена тривожність та нейротизм, сексуальна дисфункція не могли не відбитися на якості життя пацієнток. Оцінюючи результати опитувальника SF-36 встановлено, що рівень «Фізичного функціонування (PF)», який характеризує діапазон посиленої фізичної активності та «Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)» виявився достатнім у жінок з легким ступенем патології клімактерію як до, так і після лікування.

Найбільш несхожою була «психологічна» компонента якості життя, показники якої суттєво відрізнялись між двома основними групами та групою контролю, куди були включені жінки без проявів патологічного клімаксу.

ВИСНОВКИ

1. У жінок в перименопаузі з КС легкого та середнього ступеня тяжкості переважають нейровегетативні ($14,5 \pm 2,6$) та ($26,6 \pm 4,2$) бали в 1 та 2 групах спостереження) та психоемоційні ($4,9 \pm 1,3$) та ($11,2 \pm 1,6$) бали відповідно) розлади, при цьому обмінно-ендокринні порушення були стабільно низькими (в середньому $2,72 \pm 1,1$) бали) незалежно від важкості КС.

2. Психособистісними властивостями жінок з перименопаузальними розладами є інтроверсія, емоційна нестійкість, підвищені рівні особистісної та реактивної тривожності.

3. Клімактеричні розлади різного ступеня важкості, підвищена тривожність та нейротизм, сексуальна дисфункція призвели до зниження якості життя пацієнток перименопаузального віку, що потребує подальшої розробки ефективних методів корекції виявлених порушень. Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурчинский, С. Г. (2015). Возможности комплексной коррекции регуляторных функций центральной нервной системы при психосоматической патологии. *Неврология*, 2 (58), 100–105.
2. Бурчинський, С. Г. (2006). Клімактеричний синдром: можливості та перспективи нейрофармакологічної корекції. *Ліки*, 1–2, 17–24.
3. Вдовиченко, Ю. П., Гурженко, О. Ю. (2017). Порушення та принципи діагностики сексуальної функції жінок у перименопаузальному віці. *Здоров'я чоловіка*, 4 (63), 84–94.
4. Дністрянська, А. П. (2014). Комплексна корекція клінічних проявів перименопаузального періоду у жінок. *Здоров'я жінки*, 10 (96), 157–162.
5. Колесникова, О. В., Яресько, М. В. (2015). Особливості варіабельності серцевого ритму у жінок в перименопаузі. *Вісник Вінницького національного університету*, 2, Т. 19, 374–379.
6. Колотуша, В. Г. (2014). Психопатологічні прояви у жінок в перименопаузальний період та можливості їх корекції негормональними методами. *Ліки України. Превентивна медицина. Психоневрологія*, 3–4 (179–180), 16–19.
7. Кузьміна, Н. В. (2015). Діагностика та медикаментозна корекція вегетативних розладів у жінок з артеріальною гіпертензією в перименопаузальний період. *Здоров'я жінки*, 2 (98), 192–199.
8. Рагимова, В. В., Алиева, Э. М. и Султанова, С. Г. (2018). Особенности проявления климактерического синдрома у женщин в постменопаузальный период в современных условиях. *Здоровье женщины*, 1 (127), 68–72.
9. Райгородский, Д. Я. (2011). Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. Самара : Издательский Дом «БАХРАХ-М».
10. Татарчук, Т. Ф., Исламова, А. О. и Ефименко, О. А. (2015). Климактерический синдром как первое клиническое проявление перименопаузы. *Репродуктивная эндокринология*, 1 (21), 52–56.
11. Татарчук, Т. Ф., Тоби де Вільерс, 2016. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. *Репродуктивна ендокринологія*, 1 (27), 8-25. doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.8-25>.
12. De Villiers, T. J., Gass, M. L. et Haines, C. J. (2013). Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 16, 203–204.
13. Кардиопланета. (2017). Медицинские программы. Режим доступа <http://cardioplaneta.ru/program/337-sf-36-health-status-survey.html>.
14. Rosen, R. S., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S. R. et Meston, C. (2000). The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*, 26, 191.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.4](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.4)**Л. А. Василевська**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**L. A. Vasylevska**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ЛЕТАЛЬНІСТЬ ПРИ НЕКРОТИЧНІЙ ФОРМІ БЕШИХИ

Mortality in necrotic form of erysipelas

Реферат

Мета дослідження. З'ясувати рівень летальності у хворих з некротичною формою бешихи та причини, що її зумовлюють.

Матеріали та методи. Проаналізовано 284 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарні № 3» м. Запоріжжя за період 2016–2021 рр.

Результати. Встановлено, що в загальній популяції захворювання, на некротичну форму бешихи хворіють 14,1% пацієнтів. У комплексному лікуванні хворих з хірургічними формами бешихи головне місце належить антибіотикотерапії (АБТ) та ранній хірургічній обробці зони патологічного процесу. Визначення прокальцитоніну у сировотці крові дає можливість оцінити прогресування запального процесу та є чутливим тестом на ефективність проведеного лікування.

Висновок. В 72,5% випадків захворювання було обтяжено сепсисом з летальністю 67,5%. Причиною летальності у хворих із некротичною формою бешихи є чисельні незворотні зміни внутрішніх органів.

Ключові слова: некротична форма бешихи, летальність, прокальцитонін.

Abstract

Purpose of the study. To find out the mortality rate in patients with necrotic form of erysipelas and the reasons that cause it.

Materials and methods. 284 case histories of patients who were hospitalized in the center of purulent-septic surgery of KNP «City Hospital № 3» in Zaporozhye for the period 2016–2021 were analyzed.

Results. It is established that in the general population of the disease, 14,1% of patients suffer from the necrotic form of erysipelas. In the complex treatment of patients with surgical forms of erysipelas, the main place belongs to antibiotic therapy (ABT) and early surgical treatment of the area of the pathological process. Determination of procalcitonin in blood serum makes it possible to assess the progression of the inflammatory process and is a sensitive test for the effectiveness of treatment.

Conclusion. In 72,5% of cases, the disease was aggravated by sepsis with a mortality of 67,5%. The cause of mortality in patients with necrotic erythema is numerous irreversible changes in the internal organs.

Keywords: necrotic form of erysipelas, mortality, procalcitonin.

ВСТУП

Протягом останніх років відзначається значний зріст інфекцій, які обумовлюються В-гемолітичним стрептококом групи А. По вибірковим даним середня захворюваність бешихою в країнах Європи складає 4,3 на 10000 дорослого населення. Водночас за останні 20 років цей показник п'ятикратно збільшився [2].

Найбільш тяжким ускладненням стрептокової інфекції є некротична форма бешихи, яка характеризується тяжким перебігом захворю-

вання, розвитком інфекційно-токсичного шоку, респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної недостатності та супроводжується високою летальністю [1, 3].

За даними закордонних публікацій тривалість перебування у стаціонарі осіб, які перенесли некротичну форму бешихи становить у середньому 34 доби, а середня вартість лікування одного випадку у США є близько 64,5 тисяч доларів [4, 7].

Все частіше спостерігається зміна клінічної симптоматики та перебігу захворювання з розвитком тяжких ускладнень та сепсису. Летальність

серед некротичної форми хвороби коливається в межах від 5,8 до 81% та, як правило, зумовлюється розвитком сепсису [5, 6].

Проте наукові праці, у яких би віддзеркалювалися питання летальності та її причин при некротичній формі бешихи є вельми малочисельні, що спонукає до більш ретельного вивчення цього питання.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

З'ясувати рівень летальності у хворих з некротичною формою бешихи та причини, що її зумовлюють.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано 284 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя за період 2016–2021 рр.

У всіх хворих при госпіталізації була діагностована бешиха, серед якої некротична форма захворювання спостерігалася у 40 (14,1%) пацієнтів.

У гендерному відношенні: чоловіків – 23 (57,5%), жінок – 17 (42,5%). Вік пацієнтів склав $63,1 \pm 2,8$ років. Якщо серед чоловіків це захворювання спостерігалось переважно у молодому та середньому віці – (49,2%), то у жінок – у середньому (74%) та похилому віці – (26%).

Комплекс бактеріологічних досліджень складався з визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якісного складу мікробних збудників та кількості мікробних тіл на 1 г тканини. Для визначення чутливості мікроорганізмів гнійного осередку до антибактеріальних препаратів застосовували за допомогою автоматизованих апаратів «Vitek-2» чи «BaCT ALERT» (Франція).

Слід відзначити, що мікрофлора первинних осередків при некротичній формі бешихи змінилась як у кількісному, так і в якісному відношенні. Все частіше стрептокок висівається у складі мікробних асоціацій.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного пакету «Statgraphics Plus for Windows 7,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що діагноз некротичної форми бешихи не вимагає спеціального лабораторного обстеження і ставиться на підставі огляду хворого, епідеміологічного анамнезу і анамнезу хвороби. Типовими зонами захворювання були анатомічні сегменти з вираженою поверхневою підшкірною фасцією: кінцівки, передня черевна стінка, промежина.

Ми не спостерігали випадків захворювання, коли єдиною ознакою хвороби були набряк підшкірної клітковини і значне збільшення

об'єму анатомічного сегмента порівняно зі здоровою стороною.

У 100% хворих відмічався гострий початок хвороби, біль при рухах та майже у половини (47,1%) – у спокої. У 11,8% пацієнтів спостерігалась болючість поза межами інфільтрату, флюктуація була не характерна. Всі хворі мали значно поширену гіперемію, бульбашки або фліктени були поодинокі, спостерігалася як яскраво-червона, так і синюшна та фіолетового кольору еритема. Близько у третини хворих спостерігався «хрускіт» в тканинах.

Із ранового вмісту хворих на некротичну форму бешихи всього ідентифіковано 24 видів бактерій, у 37 (92,5%) пацієнтів – виділена змішана флора.

Серед грампозитивної флори переважали представники роду мікрококів: *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*. В меншій кількості виділені стрептококи: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae*. Грамнегативна флора мала досить широкий спектр: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

У хворих, у яких висівався *Staphylococcus aureus* – в 60,5% випадків виявлено ген *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), їх кількість достовірно ($P < 0,05$) перевищувало MSSA на 34,8%.

Таким чином, не дивлячись на те, що прилюбій формі бешихи стрептококи (*S. pyogenes*, *S. equisimilis*, *S. agalactiae*) є «пусковим чинником» розвитку захворювання, все частіше монокультура збудника змінюється на асоціації бактеріальних патогенів та супроводжується, в залежності від їх видового складу розвитком некротичної форми бешихи.

У комплексному лікуванні хворих на некротичну форму бешихи головне місце належить антибіотикотерапії (АБТ) та ранній хірургічній обробці зони патологічного процесу. Остання повинна бути як більш ранньою, так і максимально радикальною, та включати в себе широке розкриття осередку місцевої інфекції, видалення девіталізованих тканин, повноцінне дренивання.

Найбільш поширеного хірургічного втручання потребують пацієнти при циркулярному бешиховому ураженні, коли проводиться розтин в межах зони запалення поздовжніми і поперечними хвилеподібними розтинами на всьому протязі патологічного вогнища. Даний метод забезпечує повноцінний дренаж, відтік інфікованої лімфи і зменшення тиску вглиб лежачих тканин.

У нашій клініці ми дотримуємося дещо стриманої хірургічної тактики в лікуванні хворих такого профілю. На перший план виходить загальний стан хворого. У разі септичного шоку і нестабільної гемодинаміки проведення хірургічного втручання відкладається до стабілізації стану або наявності позитивної відповіді на

інфузійну терапію. Цими ж принципами користуються при виставленні показань до повторних санацій гнійних осередків, не визначаючи жорстких часових рамок. Крім того, в ході некректомії видаляємо лише нежиттєздатні тканини, широко розкриваючи затьоки. Активне місцеве лікування дозволяє контролювати рановий процес, вчасно виставляти показання до повторної некректомії. Тактика максимально можливого збереження життєздатних тканин в ході хірургічного втручання, використання по можливості поздовжніх, а не циркулярних і хвилеподібних розтинів, дозволяють зменшити в кінцевому підсумку площу ран, і перешкоджає формуванню в подальшому поперечних рубців, що сприяють прогресуванню лімфостазу.

При лікуванні даної патології потрібно якомога раніше розпізнати початок розвитку сепсису та сучасно призначити необхідне лікування. У хворих із некротичною формою бешихи рівень прокальцитоніну у 29 пацієнтів склав – більш 2 нг/мл. Це дало нам підставу розглядати їх як хворих на сепсис. У динаміці дослідження рівень ПКТ у них залишався високим протягом 2 тижнів і лише при стабілізації загального стану та при клінічному одужанні він нормалізувався. Слід зазначити, що у цих хворих аналіз крові на гемокультуру був негативним. Померло 27 хворих, летальність склала 67,5%.

На сьогоднішній день найбільш добре вивченим і досить широковживаним в клінічній практиці є прокальцитонін (PCT). Концентрація PCT в сироватці крові в нормі незначна – (менше 0,1 нг/мл). Однак, при запаленні, що індукується бактеріями, спостерігається підвищення його вмісту в крові в діапазоні від 1нг/мл до 1000 нг/мл і вище.

Одне з головних переваг PCT перед іншими маркерами складається в його ранньому і високоспеци-

фічному збільшенні у відповідь на важкі системні бактеріальні інфекції і сепсис. Тому при розвитку сепсису можна спостерігати збільшення рівнів PCT через 3–6 годин після розвитку інфекції.

Визначення показників прокальцитоніну у сировотці крові дає можливість оцінити прогресування генералізації процесу та є чутливим тестом на ефективність проведеного лікування.

У померлих хворих на аутопсії спостерігалися морфологічні ознаки септичної інтоксикації: гострий спленіт, інтраальвеолярний набряк легень, серозно-фібринозний перикардит, множинні дрібновогнещеві геморагічні некрози печінки та селезінки, вторинний гострий субтотальний деструктивний панкреатит. Гостре венозне повнокров'я внутрішніх органів, гідротопічна дистрофія епітелію проксимальних каналців нирок, первинний нефросклероз.

Терміни стаціонарного лікування хворих із некротичною формою бешихи були більше 1 місяця (залежали від строків проведення дерматоластики). Таким чином, чим важче форма бешихи, тим триваліше терміни стаціонарного лікування та більші матеріальні витрати даної категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Частота некротичної форми бешихи, яка потребувала хірургічного втручання, серед загальної популяції захворювання склала 14,1%.
2. В 72,5% випадків захворювання було обтяжено сепсисом з летальністю 67,5%.
3. Визначення прокальцитоніну у сировотці крові дає можливість оцінити прогресування процесу та є чутливим тестом на ефективність проведеного лікування.
4. Причиною летальності у хворих із некротичною формою бешихи є чисельні незворотні зміни внутрішніх органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Полякова АС, Бакрадзе ДМ, Иванов АВ и др. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16: 334–41. <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/download>.
2. Гопаца ГВ, Ермакова ЛА. Рожа: современное состояние проблемы. Научный альманах. 2016; 1–2: 364–6. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.72.6.012>.
3. Витик АА, Шепель НП, Суханова НВ, Пыленко ЛН. Предикторы развития сепсиса и септического шока. Вестник интенсивной терапии. 2017; 3: 63–8. <https://dspace.uzhnu.edu.ua>.
4. Falconeet M et al. Acute bacterial skin and skin structure infection sininternal medicine wards: old and new drugs. Internaland Emergency Medicine. 2016;1 (5): 637–48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084183/>.
5. BruunTet al. Early response in cellulitis: a prospective study of dynamics and predictors. Clinical Infectious Diseases. 2016; 63 (8): 1034–41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402819/>.
6. De Jong JA, A van Oerset al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious Diseases. 2016; 7: 1–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947523/>.
7. Milcent Ket al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. JAMA Pediatr. 2016; 170 (1): 62–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088558/>.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.5](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.5)**Н. М. Бучакчийська, І. Ф. Бєленічев, В. І. Марамуха***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***N. M. Buchakchyiiska, I. F. Belenichev, V. I. Maramukha***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

МІТОХОНДРІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЕНЕРГЕТИЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОНІВ ЧОРНОЇ СУБСТАНЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА У ЩУРІВ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ

Mitochondrial dysfunction and energy changes
of black-substance neurons in experimental parkinson's
disease in rats and mothors

Реферат

Хвороба Паркінсона є прогресуючим захворюванням із середнім віком початку 55 років. Згодом симптоми погіршуються і хоча леводопа значно поліпшила якість життя пацієнтів з ХП, статистичні дані свідчать, що ці пацієнти продовжують демонструвати меншу тривалість життя в порівнянні з населенням в цілому. Крім того, більшість пацієнтів з ХП страждають значними руховими порушеннями після 5–10 років хвороби, навіть при кваліфікованому лікуванні доступними симптоматичними препаратами.

Ключові слова: Мітохондріальна дисфункція, енергодефіцит, енергетичний потенціал, нейропротективна терапія.

Abstract

Parkinson's disease is a progressive disease with moderate age of the beginning of 55 years. Over time, symptoms worsen, and although levodopa has significantly improved the quality of life of patients with PD, statistics show that these patients continue to show shorter life expectancies compared to the general population. In addition, most patients with PD suffer from significant movement disorders after 5–10 years of illness, even with qualified treatment with available symptomatic drugs.

Keywords: Mitochondrial dysfunction, energy deficiency, energy potential, neuroprotective therapy.

ВСТУП

Хвороба Паркінсона (ХП) – це прогресуюче захворювання із середнім віком початку 55 років, і захворюваність помітно збільшується з віком, з 20/100 000 в цілому до 120/100 000 в віці 70 років [1]. Приблизно в 95% випадків ХП не спостерігається явного генетичного зв'язку (так звана «спорадична» ХП), але в інших випадках захворювання передається у спадок. Згодом симптоми погіршуються, і до введення леводопи у терапевтичні схеми рівень смертності

серед пацієнтів з ХП був в три рази вище, ніж у звичайних людей того ж віку [2]. Хоча леводопа значно поліпшила якість життя пацієнтів з ХП, статистичні дані свідчать, що ці пацієнти продовжують демонструвати меншу тривалість життя в порівнянні з населенням в цілому. Крім того, більшість пацієнтів з ХП страждають значними руховими порушеннями після 5–10 років хвороби, навіть при кваліфікованому лікуванні доступними симптоматичними препаратами [3].

Клінічно будь-яке захворювання, що включає дефіцит дофаміну в смугастому тілі або

пряме пошкодження смугастого тіла, може призводити до «паркінсонізму», синдрому, що характеризується тремором в спокої, ригідністю, брадікінезією, постуральною нестабільністю і «замерзанням» (нерухомістю). ХП є найбільш частою причиною паркінсонізму, складаючи – 80% випадків [4].

На фоні розвитку ХП тремор виникає в спокої, але зменшується при довільних рухах, тому зазвичай не впливає на повсякденну активність. Під ригідністю розуміється підвищений опір (жорсткість) пасивному рухові кінцівок пацієнта. Брадікінезія (сповільненість рухів), гіпокінезія (зменшення амплітуди рухів) і акінезія (відсутність нормальних несвідомих рухів, таких як розгойдування руки при ходьбі) проявляються у вигляді безлічі симптомів, включаючи недостатність нормального виразу обличчя (гіпомімія), зниження сили голосу (гіпофонія), слинотеча (нездатність ковтати, не замислюючись), зменшення розміру (мікрографія) і швидкості письма, а також зменшення довжини кроку під час ходьби. Брадікінезія може значно погіршити якість життя, оскільки виконання повсякденних завдань, таких як одягання або прийом їжі, займає набагато більше часу [5]. Пацієнти з ХП також зазвичай приймають сутулу поставу і можуть втрачати нормальні постуральні рефлекси, що призводить до падіння і, іноді, прикованості до інвалідного візка. Завмирання, нездатність почати довільний рух, такий, як хода (пацієнти «прилипають» до землі, коли вони намагаються почати рух), є поширеним симптомом паркінсонізму. Також часто виникають аномалії афекту і пізнання; пацієнти можуть стати пасивними або замкнутими, без ініціативи; вони можуть поводити себе занадто тихо, якщо їх не заохочують до участі в діяльності. Відповіді на питання затримуються, когнітивні процеси сповільнюються (брадіфренія). Депресія є звичайним явищем, а деменція значно частіше зустрічається при ХП, особливо у літніх пацієнтів [6].

Можливість того, що дефект окисного фосфорилування відіграє роль у патогенезі ХП, була викликана відкриттям, що МФТП (N-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин) блокує мітохондріальний ланцюг перенесення електронів, пригнічуючи комплекс I. Подальші дослідження виявили аномалії активності комплексу I при ХП. Дослідження *in vitro* показують, що такий дефект комплексу I може піддавати клітини окислювальному стресу і енергетичній недостатності [7]. Порушення окисного фосфорилування, виявлене при ХП, не обмежується мозком, оскільки знижена активність комплексу I була виявлена в тромбоцитах пацієнтів з ХП і в гібридних клітинах (клітинні лінії, сконструйовані для утримання мітохондрій, отриманих з тромбоцитів пацієнтів з ХП). Це відкриття передбачає, що дефіцит комплексу I успадкований

від мітохондріального геному або що деяка система токсичність призводить до мутацій в мітохондріальній ДНК. Однак мутації мітохондріальної ДНК у пацієнтів з ХП ще не виявлені [8].

Майже 100% молекулярного кисню споживається мітохондріальним диханням, а в якості побічних продуктів зазвичай утворюються потужні окислювачі, включаючи перекис водню і супероксидні радикали. Інгібування комплексу I збільшує продукцію супероксиду ROS, який може утворювати токсичні гідроксильні радикали або реагувати з оксидом азоту з утворенням пероксинітриду [9]. Ці молекули можуть викликати пошкодження клітин, вступаючи в реакцію з нуклеїновими кислотами, білками і ліпідами. Однією з мішеней цих реактивних частинок може бути сам ланцюг перенесення електронів, що призводить до пошкодження мітохондрій і подальшого утворення активних форм кисню. Елевація біологічних маркерів окисного пошкодження була виявлена в чорній субстанції головного мозку при ХП. Крім того, вміст антиоксидантного глутатіону був знижений в чорній субстанції головного мозку при ХП, що узгоджується зі збільшенням ROS, хоча це також може вказувати на первинне зниження захисних механізмів проти ROS [10].

Фактори, котрі потенційно викликають мітохондріальні ушкодження при ХП, до сих пір вивчені не достатньо добре. Численні дослідження, проведені з використанням різних генетичних порушень і моделей токсичного ушкодження при формуванні ХП, сприяли кращому розумінню патогенезу хвороби, багато цих досліджень вказують на дисфункцію мітохондрій як важливий момент розвитку ХП, і припускають, що вона може відігравати провідну роль в патофізіології захворювання, що і обумовлює актуальність даного дослідження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити особливості зміни показників енергетичного балансу та мітохондріальної дисфункції на основі експериментальних досліджень у щурів при моделюванні ХП та обґрунтувати розробку можливих схем лікування зі специфічною нейропротективною дією на дофамінергічну систему.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено у відповідності до Директиви 2010/63ЕУ Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей, а також з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001) і вказівками, викладеними в «Основні засади вивчення токсичності потенційних

фармакологічних препаратів» (ДФЦ України, К., 2000). Проведення експерименту було схвалене Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету.

Дослідження проведено на 90 щурах лінії Wistar віком 6 місяців масою 220–290 грам. Тварини містилися в стандартних умовах віварію (12-годинний світловий цикл, температура 22 °С). Для проведення експериментів тварин піддавали харчовій депривації, особливості якої описані нижче. З метою приручення щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2–3 хвилини протягом 5 днів, що полегшувало наступні експериментальні дослідження.

Паркінсонізм викликали введенням нейротоксину МФТП (N-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин) піддослідним щурам. Інтактна група отримувала одноразово внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин 1 мл на 100 г ваги, а контрольна група після введення МФТП – одноразово внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин в аналогічному дозуванні.

Нами застосована концепція лікування ХП, яка полягає в селективному впливі на провідні ланки-мішені нейродегенерації – нітрозативний стрес, депривація факторів ендогенної нейропротекції (HSP70), порушення тіол-дисульфідної системи, мітохондріальна дисфункція, пригнічення дофамінової трансмісії, нейроапоптоз, запуск IL-1b-шляхів нейродегенерації. Для підтвердження перспективності обраних ланок мішеней нами були відібрані препарати, механізм яких передбачає вплив саме на ці ланки-мішеней. Цереброкурин містить нейротрофічні фактори і білок рилін, зменшує ознаки первинної і вторинної мітохондріальної дисфункції, регулює транскрипційні процеси, ноофен може підвищувати рівень дофаміну, активує компенсаторний шунт Робертса, прамістар – ноотроп ряду рацетамів, проявляє властивості агоніста дофаміну, підвищує щільність нікотинових холінорецепторів, стимулює енергетичний метаболізм, проноран – має властивості агоніста дофаміну, мелатонін в терапевтичних дозах стимулює експресію HSP70, нормалізує тіол-дисульфідну систему, модулює мітохондріальну пору, активує компенсаторний малат-аспартатний шунт, регулює NO\SH-механізми траскрипції генів, гліатилін – нейропротектор, що має специфічну мітопротективну дію, проявляє холіноміметичний ефект.

Обґрунтування стратегії раціональної терапії при ХП базувалося на вивченні активності препаратів у таких групах тварин: I – інтактні (пасивний контроль); II – тварини з експериментальною хворобою Паркінсона (ХП, активний контроль); III – ХП + Амантадин (АМ); IV – ХП + АМ + Цереброкурин; V – ХП + АМ + Прамістар; VI – ХП + АМ + Гліатилін; VII – ХП + АМ + Ноофен; VIII – ХП + АМ + Проноран; IX – ХП + АМ + Мелатонін.

Всі препарати вводили тваринам інтрагастралью за допомогою металевого зонду. Середньоєфективну дозу (ЕД50) препаратів визначали на моделі ХП за здатністю препаратів впливати на рівень глутатіона відновленого, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та нітритрозинову в цитозольній фракції головного мозку експериментальних тварин. Курсове застосування досліджуваних препаратів в експериментально обґрунтованих дозах було наступним: амантадин – 1 мг/кг, цереброкурин – 150 мкл/кг, прамістар – 10 мг/кг, гліатилін – 250 мг/кг, ноофен – 100 мг/кг, проноран – 2 мг/кг, мелатонін – 10 мкг/кг тваринам з експериментальною ХП.

Для біохімічних досліджень з головного мозку швидко видаляли кров, відокремлювали від мозкової оболонки і досліджувані шматочки поміщали в рідкий азот. Потім подрібнювали в рідкому азоті до порошкоподібного стану і гомогенізували в 10-кратному об'ємі середовища, як зазначено вище. Для тривалого зберігання матеріал заморожували і зберігали при –80 °С. Для визначення швидкості відкриття мітохондріальної пори використовували суспензію 0,5–1,0 мг білка/мл. Безбілковий екстракт отримували додаванням точного навішування гомогенату тканини мозку в хлорній кислоті (0,6) з наступною нейтралізацією 5 М калію карбонатом.

Стан енергетичного обміну визначали за рівнем найбільш значущих інтермедіатів – АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату, малату.

Вміст піровиноградної кислоти, в пробах тканин мозку, визначали спектрофотометрично методом Умбрайта. Піровиноградна кислота взаємодіє з 2,4-дінітрофенілгідразоном з утворенням гідразону, розчин якого в лужному середовищі має коричнево-червоне забарвлення, інтенсивність його прямо пропорційна вмісту пірувату в пробі. Розрахунок вмісту пірувату проводили за калібрувальним графіком. Вміст пірувату виражали в мкмоль/г тканини.

Вміст молочної кислоти визначали за методом Хохорста. У присутності лактатдегідрогенази лактат переходить в піруват, причому зв'язування, яке утворюється в ході реакції пірувату з гідразин-гліциновим буфером, сприяє повному окисненню лактату. Кількість НАДН, яка утворюється в ході реакції еквімолярно кількості лактату, реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Вміст лактату виражали в мкмольях на 1 г тканини.

Кількість малата визначали за методом Хохорста за зменшенням НАДН при 340 нм. Метод полягає в тому, що в присутності малатдегідрогенази (МДГ), малат перетворюється в щавлевооцтову кислоту. Зв'язування щавелевооцтової кислоти гідразин-гліциновим буфером забезпечує повне окиснення малату. Утворення відновленої форми НАДН еквівалентно кількості окисненого малату, наростання якого реєстрували при 340 нм

спектрофотометрично. Вміст малату виражали в мкмольх/г тканини.

Аденілові нуклеотиди визначали методом тонкошарової хроматографії. Метод заснований на поділі АТФ, АДФ і АМФ в системі діоксан-ізопропанол-вода-аміак на тонкому шарі сорбенту з подальшим кількісним визначенням прямою спектрофотометрією при 260 нм. Нуклеотиди розташовуються в порядку знизу вгору: АТФ, АДФ, АМФ. Вміст нуклеотидів розраховують за калібрувальними графіками, складеними для кожного нуклеотиду. На підставі отриманих даних вмісту АТФ, АДФ та АМФ були розраховані додаткові показники: енергетичний заряд (ЕЗ), енергетичний потенціал (ЕП), індекс фосфорилування (ІФ), термодинамічний контроль дихання (ТДК).

З метою встановлення можливості досліджуваних препаратів впливати на явища мітохондріальної дисфункції, нами було вивчено ступінь відкриття мітохондріальної пори і мітохондріальний трансмембранний потенціал ($\Delta\psi_m$). Відкриття мітохондріальної пори ініціювали внесенням циклоспорину-А (0,5 мл) і визначали спектрофотометрично при $\lambda = 540$ нм і при 25 °С при постійному перемішуванні протягом 25 хв. Дослідження мітохондріального трансмембранного потенціалу ($\Delta\psi_m$) проводили шляхом внесення в середовище 9 мкМ сафроніну О. Спектрофотометрію проводили при довжині хвилі 515 нм і 525 нм, $\Delta\psi_m$ визначали по різниці світлопоглинання при 515 нм і 525 нм ($\Delta A_{515-525}$ нм).

Статистична обробка даних наукових досліджень проводилась з використанням пакету програм «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc, № АХХR712D833214FAN5). Описова статистика включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), медіан (Me), стандартних похибок середнього ($\pm m$) та інтерквартильний розмах (інтервал) – значення 25-го і 75-го процентилей. Перед застосуванням статистичних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин (за критерієм Shapiro-Wilk). За умов нормального розподілу встановлення достовірності міжгрупових відмінностей за отриманими даними експериментів проводилося за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента. У випадку, коли дані не відповідали законам нормального розподілу, порівняльний аналіз проводили за допомогою непараметричного U-критерію Мана-Уїтні. Для порівняння незалежних змінних в більш ніж двох вибірках застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) при нормальному розподілі або критерій Kruskal-Wallis для розподілу, відмінного від нормального. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Для аналізу закономірностей зв'язку між окремими показниками проведений

кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона або Спірмена. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності $p < 0,05$ (95%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті формування у щурів експериментальної ХП відбулося зниження рівнів АТФ та АДФ у групі контролю на 33,59 та 47,27% відповідно відносно інтактної групи, а рівень АМФ виріс у головному мозку на 22,73% як результат формування енергодефіту нейрональних клітин і порушення функціонування циклу Кребса із домінуванням анаеробного окиснення субстрату. Також у контрольній групі відмічається зниження активності ферменту м-КФК на 59,09%, та пригнічення АТФ-азної активності на 30,11% порівняно зі здоровими щурами (табл. 1).

Після введення препарату амантадин відзначається певна позитивна динаміка у енергетичній системі нейронів щурів із ХП. Так, Рівень АТФ та АДФ збільшився на 8,54 та 17,14% відповідно, ензиматична активність м-КФК та АТФ-ази зросла на 29,57 та 13,93% відповідно.

При комбінованому введенні амантадину із нейропротекторними препаратами різного механізму дії були зафіксовані наступні результати: статистично достовірні елевація АТФ та АДФ на 26,36 та 34,09 в групі цереброкуруну ($p \leq 0,05$); на 19,44 та 27,50% відповідно в групі прамістару; на 24,19 та 36,96% в групі гліатиліну ($p \leq 0,05$); на 11,07 та 25,64% в групі ноофену; на 27,20 та 38,30% в групі пронорану ($p \leq 0,05$); на 32,37 та 43,14% відповідно в групі мелатотіну ($p \leq 0,05$). Також в кожній із зазначених груп після призначення терапії відбулося синхронне зниження рівнів АМФ у головному мозку щурів із ХП.

Досліджувана активність м-КФК та АТФ-ази статистично достовірно зросла в групі цереброкуруну на 54,49 та 26,32% відповідно ($p \leq 0,05$), в групі прамістару на 42,94 та 17,84%, в групі гліатиліну на 55,25 та 20,73% ($p \leq 0,05$), в групі ноофену на 40,00 та 8,89%, в групі пронорану на 56,22 та 24,84% ($p \leq 0,05$), а в групі мелатоніну на 57,60 та 27,24% відповідно ($p \leq 0,05$).

Отже, призначені нейропротективні препарати значно покращували енергетичний обмін у головному мозку щурів із ХП в межах статистичної значимості, особливо виражену дію мали препарати мелатонін, цереброкурун, гліатилін та проноран.

Також ми дослідили вплив ХП та нейропротективної терапії на концентрацію пірувату, малату, лактату, ізоцитрату та активність ферментів СДГ та МДГ у нейронах щурів (табл. 2).

Таблиця 1

**Вплив досліджуваних препаратів на продукцію, транспорт і утилізацію енергії
в головному мозку щурів із експериментальним паркінсонізмом
($M \pm m$; Q50, (Q25; Q75), n = 10)**

Показник	АТФ, мкМ/г тканини	АДФ, мкМ/г тканини	АМФ, мкМ/г тканини	м-КФК, мкМ/мг білка/хв	АТФ-азна активність, мкМ/мг білка/хв
Інтакт	3,87 ± 0,21	0,55 ± 0,06	0,17 ± 0,02	1,98 ± 0,19	25,11 ± 2,06
Контроль (ХП)	2,57 ± 0,23	0,29 ± 0,02	0,22 ± 0,03	0,81 ± 0,07	17,55 ± 2,48
ХП + АМ	2,81 ± 0,33	0,35 ± 0,03	0,21 ± 0,02	1,15 ± 0,21	20,39 ± 1,98
ХП + Цереброкурин + АМ	3,49 ± 0,27*	0,44 ± 0,05*	0,15 ± 0,02*	1,78 ± 0,21*	23,82 ± 2,95*
ХП + Прамістар + АМ	3,19 ± 0,41	0,40 ± 0,05	0,19 ± 0,02	1,42 ± 0,18	21,36 ± 1,57
ХП + Гліатилін + АМ	3,39 ± 0,29*	0,46 ± 0,04*	0,20 ± 0,01*	1,81 ± 0,19*	22,14 ± 3,05*
ХП + Ноофен + АМ	2,89 ± 0,31	0,39 ± 0,05	0,21 ± 0,03	1,35 ± 0,21	19,26 ± 2,18
ХП + Проноран + АМ	3,53 ± 0,26*	0,47 ± 0,32*	0,19 ± 0,01*	1,85 ± 0,19*	23,35 ± 3,76*
ХП + Мелатонін + АМ	3,80 ± 0,42*	0,51 ± 0,04*	0,18 ± 0,01*	1,91 ± 0,22*	24,12 ± 3,48*

Примітки: p – рівень статистичної значущості при порівнянні виборок за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA (критерій Краскела-Уолліса), * – $p \leq 0,05$ відповідно до контрольної групи

Таблиця 2

**Вплив досліджуваних препаратів на показники вуглеводно-енергетичного обміну
в головному мозку щурів із експериментальним паркінсонізмом
($M \pm m$; Q50, (Q25; Q75), n = 10)**

Показник	Піруват, мкМ/г тканини	Лактат, мкМ/г тканини	Малат, мкМ/г тканини	Ізоцитрат, мкМ/г тканини	СДГ, нМ/ мг білка/хв	МДГ, мкМ/ мг білка/хв
Інтакт	0,49 ± 0,05	2,27 ± 0,28	0,47 ± 0,03	0,60 ± 0,09	6,46 ± 0,80	12,45 ± 2,06
Контроль (ХП)	0,32 ± 0,04	4,89 ± 0,52	0,30 ± 0,05	0,39 ± 0,06	2,95 ± 0,34	6,28 ± 0,70
ХП + АМ	0,39 ± 0,04	4,02 ± 0,55	0,36 ± 0,03	0,48 ± 0,05	3,94 ± 0,51	7,81 ± 0,88
ХП + Цереброкурин + АМ	0,42 ± 0,06	3,17 ± 0,41*	0,44 ± 0,07*	0,55 ± 0,41*	5,15 ± 0,62*	11,02 ± 1,45*
ХП + Прамістар + АМ	0,40 ± 0,05	3,89 ± 0,37	0,42 ± 0,05*	0,51 ± 0,41*	4,39 ± 0,46*	9,84 ± 1,07*
ХП + Гліатилін + АМ	0,41 ± 0,04	3,27 ± 0,25	0,43 ± 0,06	0,53 ± 0,50*	5,48 ± 0,41*	10,92 ± 1,15*
ХП + Ноофен + АМ	0,40 ± 0,06	3,72 ± 0,39*	0,36 ± 0,05	0,52 ± 0,07	3,98 ± 0,41*	8,36 ± 0,91
ХП + Проноран + АМ	0,42 ± 0,04	3,41 ± 0,32	0,44 ± 0,03	0,54 ± 0,04*	5,31 ± 0,47*	10,42 ± 0,99*
ХП + Мелатонін + АМ	0,45 ± 0,04*	2,98 ± 0,19*	0,45 ± 0,04*	0,56 ± 0,06*	5,62 ± 0,60*	11,48 ± 1,15*

Примітки: p – рівень статистичної значущості при порівнянні виборок за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA (критерій Краскела-Уолліса), * – $p \leq 0,05$ відповідно до контрольної групи

Падіння рівнів пірувату, малату та ріст лактатоацидозу на фоні ХП в контрольній групі становило 34,69; 36,17 та 53,58% відповідно відносно інтактної групи, із одночасною депресією активності СДГ та МДГ на 54,33 та 49,56% відповідно.

Введення піддослідним тваринам препарату цереброкурин у комбінації із амантадином сприяло статистично достовірному підвищенню значень пірувату, малату, СДГ та МДГ на 23,81; 31,82; 42,72 та 43,01% відповідно ($p \leq 0,05$), а також призводило до зниження значень лактату на 35,17% ($p \leq 0,05$).

Препарат прамістар у комбінації з амантадином статистично достовірно підвищував пірува-

ту, малату, СДГ та МДГ на 20,00; 28,57; 32,80 та 36,18% відповідно ($p \leq 0,05$), а також інгібував лактоацидоз мозку на 20,45%.

Гліатилін статистично достовірно підвищував пірувату, малату, СДГ та МДГ на 21,95; 30,23; 46,17 та 42,49% відповідно ($p \leq 0,05$), а також інгібував лактоацидоз мозку на 33,13%.

Введення піддослідним тваринам препарату ноофен у комбінації із амантадином сприяло статистично достовірному підвищенню значень пірувату, малату, СДГ та МДГ на 20,00; 16,67; 25,88 та 24,88% відповідно ($p \leq 0,05$), а також призводило до зниження значень лактату на 23,93% ($p \leq 0,05$).

Препарат проноран у комбінації з амантади-

ном статистично достовірно підвищував пірувату, малату, СДГ та МДГ на 23,81; 31,82; 44,44 та 39,73% відповідно ($p \leq 0,05$), а також інгібував лактоацидоз мозку на 30,27%.

Мелатонін статистично достовірно підвищував пірувату, малату, СДГ та МДГ на 28,89; 33,33;

47,51 та 45,30% відповідно ($p \leq 0,05$), а також інгібував лактоацидоз мозку на 39,06% ($p \leq 0,05$).

Вплив досліджуваних препаратів на ключові ланки патогенезу мітохондріальної дисфункції у тварин із експериментальним паркінсонізмом представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив досліджуваних препаратів на параметри енергообміну в цитозольній фракції головного мозку щурів із експериментальним паркінсонізмом (M ± m; Q50, (Q25; Q75), n = 10)

Група тварин	Енергетичний заряд	Енергетичний потенціал	Індекс фосфорилування	Термодинамічний контроль дихання
Інтакт	0,89 ± 0,07	5,86 ± 0,52	4,54 ± 0,50	3,48 ± 0,29
Контроль (ХП)	0,71 ± 0,11	3,78 ± 0,28	1,90 ± 0,13	1,25 ± 0,11
ХП + АМ	0,79 ± 0,08	4,56 ± 0,50	2,76 ± 0,19	2,19 ± 0,20*
ХП + Цереброкурин + АМ	0,86 ± 0,10*	4,88 ± 0,36*	3,65 ± 0,48*	3,11 ± 0,26*
ХП + Прамістар + АМ	0,81 ± 0,07*	4,70 ± 0,35*	2,89 ± 0,31*	2,35 ± 0,23*
ХП + Гліатилін + АМ	0,87 ± 0,10*	4,95 ± 0,47*	3,80 ± 0,30*	3,27 ± 0,26*
ХП + Ноофен + АМ	0,84 ± 0,11*	4,20 ± 0,31	3,04 ± 0,51*	2,50 ± 0,53*
ХП + Проноран + АМ	0,86 ± 0,09	4,61 ± 0,55	3,81 ± 0,31	3,31 ± 0,22*
ХП + Мелатонін + АМ	0,87 ± 0,88*	5,02 ± 0,49*	3,93 ± 0,41*	3,37 ± 0,28*

Примітки: p – рівень статистичної значущості при порівнянні виборок за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA (критерій Краскела-Уолліса), * – $p \leq 0,05$ відповідно до контрольної групи

В умовах формування мітохондріальної дисфункції при ХП в контрольній групі в нейронах відзначається зниження енергетичного заряду і енергетичного потенціалу на 20,23 та 35,50% відповідно порівняно з інтактною групою, а також зниження індексу фосфорилування та термодинамічного контролю дихання на 58,15 та 64,08% відповідно.

Призначення нейропротективної терапії у вигляді препарату цереброкурин із базовою терапією амантадином призводило до підвищення енергетичного заряду, енергетичного потенціалу, індексу фосфорилування та термодинамічного контролю дихання на 17,44; 22,54; 47,95 та 59,81% відповідно статистично достовірно відносно контролю ($p \leq 0,05$).

Прамістар мав подібну тенденцію впливу, як і цереброкурин, але менш виражену. Так, підвищення енергетичного заряду, енергетичного потенціалу, індексу фосфорилування та термодинамічного контролю дихання становило 12,35; 19,58; 34,26 та 46,81% відповідно статистично достовірно відносно контролю ($p \leq 0,05$).

Гліатилін підвищував енергетичний заряд, енергетичний потенціал, індекс фосфорилування та термодинамічний контроль дихання на 18,39; 23,64; 50,00 та 61,77% відповідно статистично достовірно відносно контролю ($p \leq 0,05$).

Ноофен також мав позитивний вплив на процесі нормалізації мітохондріальної дисфункції, але не такий виражений. Препарат підвищував

енергетичний заряд, енергетичний потенціал, індекс фосфорилування та термодинамічний контроль дихання на 15,48; 10,00; 37,50 та 50,00% відповідно статистично достовірно відносно контролю ($p \leq 0,05$).

Проноран значно підвищував енергетичний заряд, енергетичний потенціал, індекс фосфорилування та термодинамічний контроль дихання на 17,44; 18,00; 50,13 та 62,24% відповідно статистично достовірно відносно контролю ($p \leq 0,05$).

Призначення нейропротективної терапії у вигляді препарату мелатонін із базовою терапією амантадином призводило до підвищення енергетичного заряду, енергетичного потенціалу, індексу фосфорилування та термодинамічного контролю дихання на 18,39; 24,70; 51,65 та 62,91% відповідно статистично достовірно відносно контролю ($p \leq 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

Зростаюча кількість літературних даних свідчить про те, що мітохондрії є основним джерелом активних форм кисню (АФК), які можуть сприяти розвитку внутрішньоклітинного оксидативного стресу. В процесі окисного фосфорилування комплекс I (НАДН-хінон оксидоредуктаза) діє як точка входу для електронів з мітохондріального матриксу в ланцюг транспорту електронів (Electron transport chain, ЕТС), каталізує перенесення електронів від НАДН до субо-

диниць ЕТС. Комплекс I та III в ЕТС вважаються основними ділянками продукції АФК у мітохондріях [11]. Супероксидний радикал – це первинні АФК, що утворюються в мітохондріях в результаті перенесення одного електрона на кисень в дихальному ланцюзі. Супероксиддисмутаза 2 або MnSOD перетворює супероксидний радикал в перекис водню, який надалі детоксикується ферментом каталазою. Однак у присутності іонів металів, таких як Fe^{2+} перекис водню може перетворюватися в високо реакційно спроможний гідроксильний радикал в результаті реакції Фентона, яка викликає серйозне окисне пошкодження клітинних компонентів. Вважається, що виробництво супероксиду залежить від таких факторів, як концентрація донорів електронів, локальна концентрація кисню і кінетика швидкості другого порядку між ними [12].

У мітохондріальному комплексі I гіперпродукцію супероксидних радикалів викликають низьке виробництво АТФ, як наслідок, висока протон-рушійна сила (ΔpH і $\Delta \psi$) і знижений пул коферменту Q; високий НАДН/НАД⁺ співвідношення в мітохондріальному матриксі. На додаток до вищевказаних умов, утворення АФК в комплексі I також значно збільшується під час процесу зворотного транспорту електронів. Зворотний транспорт електронів має місце, коли відбувається зменшення пулу убіхінону, який змушує електрони підніматися вгору від убіхінону в комплекс I в умовах високої протон-рушійної сили [13].

Розвиток оксидативного стресу в результаті гіперпродукції АФК є одним з передбачуваних механізмів загибелі дофамінергічних нейронів при ХП, а мітохондріальний комплекс I вважається одним з основних джерел АФК. Специфічне для ХП зниження активності мітохондріального комплексу I або рівня білка в чорній субстанції пацієнтів виявлене давно. Дослідження з використанням очищених мітохондрій також показало дефіцит мітохондріального комплексу I в лобовій корі головного мозку пацієнтів з ХП. Невеликий дефіцит активності комплексу I був також виявлений в смугастому тілі, корковій тканині головного мозку, фібробластах, тромбоцитах, в скелетних м'язах і лімфоцитах пацієнтів з ХП [14]. Каталітичні субодиниці комплексу I, як було виявлено, містять окислені білки, і у пацієнтів з ХП спостерігалася кореляція між підвищеним окисненням білків та зниженням здатності до перенесення електронів, це вказує на те, що окисне пошкодження даних субодиниць може призводити до порушення комплексу I. Нещодавнє дослідження показує, що рівні окисненого коферменту Q-10 і 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину в спинномозковій рідині пацієнтів з ХП були значно збільшені, що вказує на роль мітохондріального окисного пошкодження і окисного пошкодження ДНК в патології

ХП. Крім того, зниження активності комплексу I спостерігалася в цитоплазматичних гібридних клітинних лініях, які містять мітохондріальну ДНК від пацієнтів з ХП [15].

Наступне дослідження також показало, що специфічний нокаут у мишей гена *Ndufs4* в дофамінергічних нейронах середнього мозку не викликає явну нейродегенерацію, втрату стріальної іннервації або симптомів паркінсонізму, хоча у цих мишей спостерігалися порушення гомеостазу дофаміну і збільшення метаболітів розпаду дофаміну. Нокаут дофамінергічних нейронів *Ndufs4* не призводили до втрати нігостріального нейрона, проте вони були більш уразливі до нейротоксичності, індукованої мітохондріальним комплексом I і токсином МФТП. Ці дані дозволяють припустити, що дефіцит комплексу I може сприяти загибелі дофамінергічних нейронів у присутності інших токсичних факторів [16].

Ротенон, мітохондріальний токсин, може також викликати втрату дофамінергічних нейронів, і ця токсичність була значно ослаблена метиленовим синім, з'єднанням, яке функціонує в якості альтернативного транспортера електронів, який обходить блокаду комплексу I/III, підкреслюючи роль дефіциту комплексу I в результаті токсичності ротенону. Відомо, що втрата гомеостазу дофаміну може вплинути на функцію мітохондрій, і відповідно до цього інше дослідження показує, що окислювально-відновні модифікації дофаміну можуть пригнічувати комплекси мітохондріального дихального ланцюга [17].

Окиснений дофамін і 3,4-дигідрофенілоцтова кислота (ДГФОК) інгібували активність комплексу I і комплексу II дозозалежним чином, тоді як знижений дофамін, але не ДГФОК, інгібували активність комплексу II. Ці дані показують можливі мішені метаболітів дофаміну, які потенційно можуть сприяти високій чутливості дофамінергічних нейронів до розвитку мітохондріальної дисфункції при ХП [18]. Вважається, що чорна субстанція більш вразлива для дисфункції комплексу I в порівнянні з іншими областями мозку через генерацію АФК нігостріальними дофамінергічними нейронами під час метаболізму дофаміну. Крім того, дофамінергічні нейрони чорної субстанції мишей також показали зниження мітохондріальної маси в порівнянні з недофамінергічними нейронами і нейронами вентральної тегментальної області, це вказує на те, що цей дефіцит може сприяти вибірковій уразливості цих нейронів в моделях мишей з ХП [19].

В цілому, всі ці перераховані дані дозволяють припустити, що порушення мітохондріального дихального ланцюга, зокрема дефіцит комплексу I і подальше збільшення продукції АФК, може побічно або прямо сприяти прогресу патології при ХП.

ВИСНОВКИ

1. В умовах формування експериментальної ХП у щурів розвивається енергодефіт нейрональних клітин і порушення функціонування циклу Кребса із домінуванням анаеробного окиснення субстрату, а також розвиток мітохондріальної дисфункції.

2. Призначені нейропротективні препарати значно покращували енергетичний обмін у головному мозку щурів із ХП в межах статистичної значимості, а саме підвищували рівні АТФ та АДФ, ензиматичну активність м-КФК та АТФ-ази, знижували рівні АМФ, особливо виражену дію мали препарати мелатонін, цереброкурин, гліатилін та проноран.

3. Нейропротективна терапія експериментальної ХП у щурів сприяла статистично достовірному підвищенню значень пірувату, малату, СДГ та МДГ, а також призводила до зниження значень лактату і лактоацидозу в тканинах головного мозку.

4. Призначення нейропротективної терапії із базовою терапією амантадином призвело до підвищення енергетичного заряду, енергетичного потенціалу, індексу фосфорильовання та термодинамічного контролю дихання в мітохондріях нейронів, особливо в групах мелатоніну, цереброкуруину, гліатиліну та пронорану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016 Oct; 139 Suppl 1:318-324. doi: 10.1111/jnc.13691. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27401947.

2. Opara J, Malecki A, Malecka E, Socha T. Motor assessment in Parkinson's disease. *Ann Agric Environ Med.* 2017 Sep 21; 24 (3): 411 – 415. doi: 10.5604/12321966.1232774. Epub 2017 May 11. PMID: 28954481.

3. Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull.* 2017 Oct; 33 (5): 585–597. doi: 10.1007/s12264-017-0183-5. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28936761; PMCID: PMC5636742.

4. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port.* 2019 Oct 1; 32 (10): 661–670. Portuguese. doi: 10.20344/amp.11978. PMID: 31625879.

5. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 4; 18(3):551. doi:10.3390/ijms18030551. PMID: 28273839; PMCID: PMC5372567.

6. Falkenburger BH, Saridaki T, Dinter E. Cellular models for Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016 Oct; 139 Suppl 1: 121–130. doi: 10.1111/jnc.13618. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091001.

7. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016 Oct; 139 Suppl 1: 216–231. doi: 10.1111/jnc.13731. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27546335.

8. Nguyen M, Wong YC, Ysselstein D, Severino A, Krainc D. Synaptic, Mitochondrial, and Lysosomal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Trends Neurosci.* 2019 Feb; 42 (2): 140–149. doi: 10.1016/j.tins.2018.11.001. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30509690; PMCID: PMC6452863.

9. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018 Jan; 109(Pt B): 249–257. doi: 10.1016/j.nbd.2017.04.004. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28400134.

10. Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, Santos DP, Blanz J, Obermaier CD, Strojny C, Savas JN, Kiskinis E, Zhuang X, Krüger R, Surmeier DJ, Krainc D. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science.* 2017 Sep 22; 357 (6357): 1255–1261. doi: 10.1126/science.aam9080. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28882997; PMCID: PMC6021018.

11. Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2013 Jul-Aug; 106–107: 17–32. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23643800; PMCID: PMC3742021.

12. Li H, Ham A, Ma TC, Kuo SH, Kanter E, Kim D, Ko HS, Quan Y, Sardi SP, Li A, Arancio O, Kang UJ, Sulzer D, Tang G. Mitochondrial dysfunction and mitophagy defect triggered by heterozygous GBA mutations. *Autophagy.* 2019 Jan; 15 (1): 113–130. doi: 10.1080/15548627.2018.1509818. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30160596; PMCID: PMC6287702.

13. Larsen SB, Hanss Z, Krüger R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2018 Jul; 373 (1): 21–37. doi: 10.1007/s00441-017-2768-8. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29372317; PMCID: PMC6015629.

14. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 23; 3: 17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.

15. Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Apr 3; 18(5): 21. doi: 10.1007/s11910-018-0829-3. PMID: 29616350; PMCID: PMC5882770.
16. Macdonald R, Barnes K, Hastings C, Mortiboys H. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically? *Biochem Soc Trans.* 2018 Aug 20;46(4):891-909. doi: 10.1042/BST20170501. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30026371.
17. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci.* 2015 Apr; 40 (4): 200–10. doi: 10.1016/j.tibs.2015.02.003. Epub 2015 Mar 8. PMID: 25757399.
18. Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci.* 2019 Jun 1; 226: 77–90. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.057. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30980848.
19. Pozo Devoto VM, Falzone TL. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease: a role for α -synuclein? *Dis Model Mech.* 2017 Sep 1; 10 (9): 1075–1087. doi: 10.1242/dmm.026294. PMID: 28883016; PMCID: PMC5611962.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(50\).2021.6](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(50).2021.6)

Д. Н. Кокоркин, В. В. Скоробогатый, А. А. Гусакова, П. П. Шевлюк, Н. А. Коляда
 Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования
 Министерства здравоохранения Украины»
 Запорожье, Украина

D. M. Kokorkin, V. V. Skorobogaty, O. O. Guskova, P. P. Shevlyuk, N. A. Kolyada
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
 Zaporizhzhia, Ukraine

ОТ СЕКРЕТОРНОГО ОТИТА ДО РЕТРАКЦИОННОЙ ХОЛЕСТЕАТОМЫ

From secretory otitis to retraction cholesteatoma

Реферат

На основании предварительного обследования и дальнейшего лечения 980 детей, проведено выявление наиболее влиятельных последствий секреторного отита и предложены способы их профилактики. По результатам длительного наблюдения сделаны выводы. Хронический секреторный отит развивается у 16% детей с рецидивами секреторных отитов, при этом в 25% случаев заболевание приобретает недоброкачественное течение, а в 10% случаев переходит в стадию хронического гнойного среднего отита. В лечении рецидивирующего и осложненного хронического секреторного отита целесообразно придерживаться последовательности лечения, так как у 68% детей выявляются имеющиеся или скрытые признаки синусита, который требует предварительного хирургического лечения. Среди выявленных форм преобладают (88,5%) полипозные синуситы с деформацией носовой перегородки.

Наличие ретракционной холестеатомы с преимущественным распространением в пределах барабанной полости, ограниченные дефекты цепи слуховых косточек и широкие возможности их замещения, замедленный холестеатомный процесс с атрофией матричных структур создают условия для выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств которым соответствует тимпанопластика закрытого типа. Морфологический и функциональный эффект таких операций может достигать 91,5 ± 1,7% случаев в группе детей и подростков и 88,2 ± 2,1% наблюдений в группе взрослых пациентов, при этом резерв улитки сократился на 10,9 ± 3,3 дБ в группе детей и на 28,4 ± 3,3 дБ в группе взрослых больных.

Abstract

Based on the preliminary examination and further treatment of 980 children, the most influential consequences of secretory otitis were identified and the means of their prevention were proposed. Based on the results of long-term observation, conclusions were drawn. Chronic secretory otitis develops in 16% of children with recurrent secretory otitis, in 25% of cases the disease becomes malignant, and in 10% of cases goes into the stage of chronic purulent otitis media. In the treatment of recurrent and complicated chronic secretory otitis, it is advisable to follow the sequence of treatment, because 68% of children show existing or hidden signs of sinusitis, which requires prior surgical treatment. Among the detected forms, polyposis sinusitis with deformation of the nasal septum predominates (88,5%).

The presence of retraction cholesteatoma with a predominant distribution within the tympanic cavity, limited defects of the chain of auditory ossicles and wide possibilities of their replacement, delayed cholesteatoma process with atrophy of matrix structures create conditions for organ-sparing surgery which corresponds to closed tympanoplasty. The morphological and functional effect of such operations can reach 91,5 ± 1,7% of cases in the group of children and adolescents and 88,2 ± 2,1% of observations in the group of adult patients, while the snail reserve decreased by 10,9 ± 3,3 dB in the group of children and 28,4 ± 3,3 dB in the group of adult patients.

ВСТУП

Секреторный отит (СО) остается одной из самых распространенных нозологий в детской и подростковой отиатрии. Распространенность СО достигает 128/1000. Наиболее часто секреторный отит сопровождается сезонные поллинозы и вспышки острых респираторных заболеваний. По материалам отечественных авторов склонность к рецидиву СО наиболее высока среди детей младшей возрастной группы – до 2–3 случаев ежегодно. (Косаковский А.Л. и соавт., 2008) Последствия СО имеют наиболее высокий удельный вес (45%–58%) в структуре детской и подростковой тугоухости с ежегодным увеличением числа заболевших детей до 1,5%. (Богомильский М.Р. и соавт., 2004).

До сегодняшнего дня ведется дискуссия о способах лечения СО. Большинство авторов исповедуют активную хирургическую тактику, которая заключается в длительном шунтировании барабанной полости. По мнению Sedeberg-Olsen J. et. al. (1989), Fish U. (1994) даже своевременное и качественное лечение СО, в ряде случаев, заканчивается ретракционной холестеатомой. Последнее обстоятельство подтолкнуло отоларингологов к поиску методик предупреждающих осложнения СО.

Стараниями Jahnke K. (2004) в зарубежной литературе появилось словосочетание «nasal surgery preceding cholesteatoma», что буквально означает – носовая хирургия, предупреждающая холестеатому. В своих исследованиях автор опирался на работы Meyer W., Krebs A. (1998) которые опубликовали работы по улучшению вентиляционной функции слуховой трубы у пациентов с хроническим средним отитом. В перечень методик авторы вынесли риносептопластику, корригирующие операции на носовых раковинах, синусотомии. По мнению авторов, saniрующие операции в полости носа и околоносовых пазухах и носоглотке существенно улучшают прогноз предстоящей тимпанопластики. В качестве самостоятельного вмешательства наиболее важен опыт использования «предупреждающих операций» при угрозе появления агрессивной детской холестеатомы.

Интересны результаты многолетних наблюдений за исходами СО. В 1984 году Gundersen T. опубликовал результаты лечения 196 больных с СО. При наблюдении за больными в течение 7 лет, рецидивы отита отмечены в 20,9% случаев. У 7,7% больных развился хронический гнойный средний отит, в 5,6% случаев с холестеатомой. Через 12 лет наблюдения – результаты ухудшились. У 28% больных отмечалась кондуктивная тугоухость с костно-воздушным интервалом более 34,5 дБ. У 11,4% больных отмечалось постоянное гноеетечение на фоне хронического гнойного среднего отита, у 18% – наступил фиброз

барабанной полости. В ходе своих исследований автор сделал вывод, что только дренирующая методика в лечении СО не является оптимальной.

В 1988 году Tos M. опубликовал результаты лечения 527 детей с СО. Однократное шунтирование оказалось эффективным лишь у 66% оперированных детей. К повторному шунтированию пришлось прибегнуть в 12,5% случаев. Фиброз барабанной полости с образованием ретракционных карманов обнаружили у 34% оперированных, у 4,2% оперированных детей обнаруживали глубокий ретракционный карман, который сопровождался резорбцией барабанного кольца и появлением ретракционной холестеатомы. В ходе исследований автор пришел к выводу, что использование только дренирующих методик может быть оправдано у больных с неосложненным течением СО. Во всех остальных случаях необходима широкая ревизия всех отделов среднего уха.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделить основные последствия рецидивирующих секреторных отитов в детском возрасте и проследить этапы формирования ретракционной холестеатомы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 15 лет наблюдали 980 детей с СО. Диагноз формировали по результатам отомикроскопии, тональной аудиометрии, тимпанометрии. По показаниям проводилась КТ околоносовых пазух, рентгенография сосцевидного отростка по Шуллеру и КТ височной кости.

В работе использовали классификацию холестеатомы предложенную Salech H.A., Mills R.P. (1999). В ходе операции изымали патогистологический материал и подвергали обработке по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Учитывали результаты гистоморфометрии матрикса и периматрикса, степень пневматизации сосцевидного отростка, особенности клиники (выраженность симптомов в начале заболевания, его длительность и возраст заболевшего ребенка). Устанавливали достоверность гипотезы о степени влияния выделенных признаков на распространенность холестеатомы и ее способность к формированию осложнений. Результаты наблюдений подвергались статистической обработке с определением значимости изучаемого признака методом ранговой корреляции (Spearman) и регрессионным анализом. В оценке статистических результатов использовали программный пакет «STATISTICA-6».

Ближайшие результаты. При первичном обращении детально изучали состояние полости носа, пазух и носоглотки. Последовательно устраняли

патологию лимфоглоточного кольца с одномоментной миринготомией и транстимпанальным введением суспензии гидрокортизона. Шунтирование барабанной полости использовали при длительном (более 3 месяцев) сроке заболевания и прогрессирующей тимпаноскалярной тугоухости.

Спонтанное выздоровление после аденотомии отметили у 210 (21,4%) детей. Выздоровление после аденотомии и шунтирования отметили в 436 (44,5%) случаях. В течение ближайшего года рецидив СО выявлен у 259 (26,4%) детей. Среди причин заболевания выделены: «рецидивы аденоидных вегетаций» (11%), острый экссудативный синусит (65,5%), «вазомоторный ринит» на фоне искривления перегородки носа (13,5%). Последнюю группу детей обследовали особенно тщательно. По результатам КТ околоносовых пазух проявления скрытых гиперпластических синуситов (полипозных, полипозно-кистозных) выявлены в половине случаев. Во всех случаях рецидивов, рино-операция выполнялась одновременно с установкой шунта в барабанную полость на срок не менее 6 месяцев.

Отдаленные результаты. После одно – двукратного шунтирования барабанной полости излечение наступило у 78% детей. Признаки хронического секреторного отита (ХСО) развились у 165 (16,8%) больных. Диагноз формировали на основании жалоб больных, результатов отомикроскопии, тимпанометрии, аудиометрии. В нашем исследовании мы использовали классификацию ХСО предложенную Р. Ахон (2005). Первая степень (легкая) – контролируемый ретракционный карман. Вторая степень (умеренная) – контролируемый фиксированный ретракционный карман без разрушения цепи слуховых косточек. Третья степень (выраженная) – фиксированный неконтролируемый карман с разрушением цепи слуховых косточек. Четвертая степень (тяжелая) – ателектаз среднего уха с резорбцией барабанного кольца (пред- или явная холестеатома). По мнению автора, при наличии у больного 1–2 степени можно говорить о неосложненном течении отита, в остальных случаях – об осложненном течении заболевания.

Первая и вторая степень выявлена у 64,8% обследованных детей и подростков. При тимпанометрии у них регистрировалась кривая типа «В» с порогом акустического рефлекса (АР) на уровне 80–90 дБ. Тональная аудиометрия указывала на тимпано-скалярную тугоухость с порогом воздушно-проведенных звуков (ВПЗ) на уровне 25–35 дБ, костно-воздушный интервал (КВИ) менее 20 дБ. Выраженную степень ретракции обнаружили у 24,8% больных. При тимпанометрии, у таких больных обнаруживали низкий комплианс и порогом АР на уровне

90–110 дБ. Пороги ВПЗ на уровне 56–65 дБ, КВИ более 45 дБ. Тяжелую степень ретракции с признаками хронического гнойного отита и выраженной комбинированной тугоухостью обнаружили у 10,3% больных.

Объем хирургического лечения подбирали в зависимости от выраженности ХСО и тяжести сопутствующей патологии. При легкой и умеренной степени использовали эндоуральную диагностическую тимпанотомию с одновременной рино-операцией (аденотомия, резекция перегородки носа, дезинтеграция носовых раковин). Тимпанотомия предусматривала ревизию барабанной полости, устранение спаек, рубцов, мобилизацию цепи косточек. Операцию заканчивали установкой шунта под барабанное кольцо на срок не менее 6 месяцев. Хирургическое лечение совмещали с курсом топических назальных стероидов и муколитиков. При осложненном течении хирургическое лечение было этапным. По результатам предварительной риноскопии признаки хронического синусита диагностированы в 68% случаев. По результатам КТ преобладали гиперпластические синуситы: выраженная деформация перегородки носа, кисты с коллоидным содержимым в просвете челюстных пазух, облитерация клеток решетчатого лабиринта содержимым мягкотканой плотности. После санации околоносовых пазух и трехнедельного курса назальных стероидов приступали к отохирургии. В качестве базовой операции уха использовали отдельную аттикоантротомию с тимпанопластикой. Операция предусматривала санацию среднего уха, мембранопластику с резекцией ретракционного кармана, ревизию адитуса и дренирование антральной полости. Закрытый вариант тимпаноластики выполнен 72% больным: соответственно 88% детей, 78% подростков и 58% взрослых пациентов. Основное показание – наличие ограниченной холестеатомы. Так, у детей и подростков в $78 \pm 3,5\%$ случаев находили РХ ограниченную пределами барабанной полости, при этом в 46% случаях находили сохранную цепь слуховых косточек с эрозией длинной ножки наковальни. У 49% взрослых больных РХ распространялась за пределы барабанной полости. В нашем исследовании, у 65% взрослых пациентов была обнаружена синусная РХ с рубцовой иммобилизации цепи, разрушением длинной ножки наковальни и арки стремени. В ходе операции этап оссиклопластики выполняли за счет перемещения отмоделированного фрагмента наковальни, установки костного «штифта» между длинной ножкой наковальни и головкой стремени и реже – тотальной пластикой цепи Т-образным фрагментом кортикального слоя кости сосцевидного отростка.

Санацию уха открытого типа с тимпанопластикой выполнили 27,3% больным: соответственно у 18% детей, 22% подростков

42% взрослых. Основное показание – наличие распространенной холестеатомы. Итоги операций оценивали через 1–3 года. При оценке морфологических результатов учитывали воздушность барабанной полости, отсутствие рецидивов секреторного отита, рецидивы гноетечения. Среди детей с неосложненным течением число рецидивов не превышало 9%. У детей с осложненным течением ХССО число рецидивов достигало 15,5%, гноетечение возобновилось у 2 больных. В целом положительный морфологический и функциональный эффект операций составил $91,5 \pm 1,7\%$ случаев в группе детей и подростков и $88,2 \pm 2,1\%$ наблюдений в группе взрослых пациентов, при этом резерв улитки сократился на $10,9 \pm 3,3$ дБ в группе детей и на $28,4 \pm 3,3$ дБ в группе взрослых больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретракционная холестеатома (РХ) является прямым следствием упорно рецидивирующих секреторных отитов с последующим формированием хронического секреторного отита (ХССО). По результатам нашего исследования ХССО развивается у каждого пятого ребенка с рецидивирующим секреторным отитом, при этом в 35,2% заболевание приобретает осложненное течение, а в 10% случаях – в виде хронического гнойного отита.

Во всех возрастных группах клиника РХ отличается вялотекущим (торпидным) течением с признаками умеренной тугоухости на фоне относительно коротких периодов гноетечений. В детском и подростковом возрасте РХ формируется в течение 5–7 летнего периода, а у взрослых пациентов в течение 15–20 лет. Среди ведущих причин такого развития заболевания нами усматриваются:

1) упорные рецидивы секреторного отита в раннем детском возрасте ($R = 0,865$; $p < 0,05$);

2) наличие сопутствующих заболеваний носа и околоносовых пазух ($R = 0,768$; $p < 0,05$);

3) ранний детский возраст начала заболевания ($R = -0,652$; $p < 0,05$)

4) особенности патоморфологии РХ: ограниченная холестеатома в пределах барабанной полости, атрофия матрикса и обеднение сосудистого рисунка периматрикса с его вторичным кистозным перерождением ($R = 0,538$; $p < 0,05$).

В лечении упорно рецидивирующего и осложненного хронического секреторного отита целесообразно соблюдать последовательность лечения, т.к. у 68% пациентов имеются явные или скрытые признаки риносинусита, требующего предварительного хирургического лечения. Среди больных с осложненными формами ХССО преобладают (88,5%) гиперпластические формы синуситов (кистозно-полипозных) в сочетании с аномалией структур среднего носового хода и перегородки носа, требующие предварительной хирургической санации.

Наличие ретракционной холестеатомы с преимущественным распространением в пределах барабанной полости, ограниченные дефекты цепи слуховых косточек и широкие возможности их замещения, вялотекущий холестеатомный процесс с атрофией матричных структур создают условия для выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств которым отвечает тимпаноластика закрытого типа. Морфологический и функциональный эффект таких операций может достигать $91,5 \pm 1,7\%$ случаев в группе детей и подростков и $88,2 \pm 2,1\%$ наблюдений в группе взрослых пациентов, при этом резерв улитки сократился на $10,9 \pm 3,3$ дБ в группе детей и на $28,4 \pm 3,3$ дБ в группе взрослых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косаковский А.Л., Руденко Н.Г., Данько О.С., Владзієвська Г.С. Отоларингологічна допомога дітям та підліткам в Україні за 1996–2005 роки. (статистичний довідник). Київ 2006. 112 с.
2. Богомільский М.Р., Рахманова И.В., Радциг Е.Ю., Полуниин М.М. Значение активного аудиологического обследования детей раннего возраста в выявлении и профилактике слуховых нарушений // Вестник оториноларингологии. – 2006. – №. 1. – С. 49–50.
3. Axon P. Management of tympanic membrane retraction pockets // ENT News. – 2005 – vol. 14., № 5. – P. 73–75.
4. Fish U. Tympanoplasty, Mastoidectomy and Stapes Surgery. Time Medical Publised. Stutgart. 1994 – P. 146–148.
5. Gundersen T., Tønning F., Kveberg K. Ventilating tubes in the middle ear. Long term observation // Arch. Otolaryngol. – 1984. – Vol. 110., № 12. – p. 783–784.
6. Jahnke K. Middle ear surgery. Time Medical Publised. Stutgart. 2004 – P. 79.
7. Meyer W., Krebs A. Ist die Chirurgie der inneren Nase vor Tympanoplastyk indiziert? // Laryngol. Rhinol. Otol. – 1988. – № 77. – P. 682–688.
8. Sedeberg-Olsen J., Sedeberg-Olsen A., Jensen A. Late results of treatment with ventilation tubes for secretory otitis media in ENT-practice // Acta otolaryngol. – 1989. – Vol. 108., № 5–6. – p. 448–455.
9. Tos M., Poulsen G. Attic retractions following secretory otitis // Acta Otolaryngol. – 1987. – Vol. 89., № 56. – p. 479–486.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(50\).2021.7](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(50).2021.7)

С. Н. Гриценко, И. В. Филимонова, Р. В. Филимонов

Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина

S. N. Gritsenko, I. V. Filimonova, R. V. Filimonov

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

СПИННОМОЗГОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СТОПЕ

Spinal anesthesia during foot surgery

Реферат

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы путем обоснования оптимального вида спинальной анестезии при хирургических вмешательствах на стопе.

Материалы и методы. Обследовано 70 больных, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии. Группы больных: 1 группа – больные, оперированные в условиях односторонней спинальной анестезии; 2 группа – больные, оперированные в условиях традиционной спинальной анестезии.

Методы исследования. Оценка уровня и интенсивности боли, концентрации катехоламинов в моче в первые послеоперационные сутки, мониторинг показателей артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), насыщения периферической крови кислородом (SpO_2), доплеровского сканирования периферического кровотока в стопе, температуры кожных покровов стопы во время анестезии и статистические.

Результаты. В 1 группе болевая чувствительность при движении нижней конечностью после выполнения анестезии на 21% меньше выражена, чем во 2 группе. Во 2 группе частота сердечных сокращений в ходе анестезии урежалась на 4,8%. Уровень SpO_2 через 20 минут после начала анестезии снижался во 2 группе на 5,1%, по сравнению с 1 группой. Среднее артериальное давление во 2 группе снизилось в ходе анестезии на 9,9%, в отличие от больных 1 группы. После выполнения анестезии систолическое артериальное давление в пальце стопы повысилось на 18,3%, а температура кожи на латеральной поверхности голени – на 3,7%. Концентрация

Abstract

Purpose of the study. To improve the results of treatment of patients with diabetic foot syndrome by substantiating the optimal type of spinal anesthesia during foot surgery.

Materials and methods. 70 patients undergoing treatment in the department of purulent surgery were examined. Patient groups: Group 1 – patients operated on under conditions of unilateral spinal anesthesia; Group 2 – patients operated on under traditional spinal anesthesia.

Research methods. Assessment of the level and intensity of pain, concentration of catecholamines in urine in the first postoperative day, monitoring of blood pressure (BP), heart rate (HR), peripheral blood oxygen saturation (SpO_2), Doppler scanning of peripheral blood flow in the foot, skin temperature integument of the foot during anesthesia and statistical.

Results. In group 1, pain sensitivity during movement of the lower limb after anesthesia was 21% less pronounced than in group 2. In group 2, the heart rate decreased by 4,8% during anesthesia. The SpO_2 level 20 minutes after the onset of anesthesia decreased in group 2 by 5,1% compared to group 1. The mean arterial pressure in group 2 decreased during anesthesia by 9,9%, in contrast to patients in group 1. After performing anesthesia, systolic blood pressure in the toe increased by 18,3%, and the temperature of the skin on the lateral surface of the leg increased by 3,7%. The concentration of adrenaline in the daily portion of urine in the next postoperative day in group 2 is 35,1% higher than in group 1.

Conclusions. During anesthesia, the blood pressure, heart rate and SpO_2 in group 1 did not change in comparison with the initial values

адреналина в суточній порції мочи в ближайші післяопераційні сутки во 2 групі на 35,1% вище, ніж в 1 групі.

Заключення. Во время анестезии показатели АД, ЧСС и SpO₂ в 1 группе не изменялись в сравнении с исходными (на операционном столе до анестезии). После анестезии отмечено улучшение периферического кровотока в оперированной конечности. Односторонняя спинальная анестезия, по сравнению с традиционной спинальной анестезией, положительно влияет на стресс-реакцию организма больного на хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, регионарная анестезия, односторонняя спинальная анестезия, спинальная анестезия.

(on the operating table before anesthesia). After anesthesia, an improvement in peripheral blood flow in the operated limb was noted. Unilateral spinal anesthesia, in comparison with traditional spinal anesthesia, has a positive effect on the stress response of the patient's body to surgery.

Keywords: diabetic foot syndrome, regional anesthesia, unilateral spinal anesthesia, spinal anesthesia.

Актуальной проблемой современной анестезиологии остаётся лечение боли у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) [1]. Одной из главных причин инвалидности и смертности больных сахарным диабетом является синдром диабетической стопы [2, 3]. В ходе лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы больным могут проводиться неоднократные анестезиологические пособия, с целью обеспечения хирургического вмешательства [4]. Обезболивание – это необходимый компонент хирургического лечения пациента, направленный на защиту организма больного от хирургической агрессии [5].

Регионарная анестезия (РА) является методом выбора при хирургических вмешательствах на стопе у больных с СДС [6, 7]. Уровень анальгезии при РА имеет высокое качество при минимальном риске развития осложнений [8]. После регионарной анестезии улучшается периферическое кровообращение конечности, отмечается положительное воздействие на хирургический стресс, и не выражено угнетение инсулинопродуктивных функций поджелудочной железы [9, 10].

На ряду с обеспечением эффективной антиноцицептивной защиты больного во время операции анестезия должна создавать условия для быстрой реабилитации пациента в послеоперационном периоде [11]. Одной из методик РА применяемой с целью обезболивания операции на стопе является односторонняя спинальная анестезия (ОСА). Скорость введения раствора местного анестетика в субарахноидальное пространство и продолжительность пребывания больного в положении лежа на боку после введения анестетика важны для выполнения данного метода РА. В литературе мало рекомендаций о целесообразности использования конкретного типа спинальных игл и в полном объеме не освещены гемодинамические эффекты и уровень стресс-реакции организма больного

при ОСА [12]. Исследование посвящено оптимизации вида спинальной анестезии при хирургических вмешательствах на стопе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения больных с СДС требующих хирургических вмешательств на стопе путем обоснования оптимального вида спинальной анестезии на основе сравнения эффективности, надежности и безопасности односторонней и традиционной спинальной анестезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 больных с диагнозом синдром диабетической стопы в период с 2018 по 2020 годы. Больные с СДС разделены на 2 группы в зависимости от метода спинальной анестезии:

1 группа – 36 больных, оперированных в условиях односторонней спинальной анестезии;

2 группа – 34 больных, оперированных в условиях традиционной спинальной анестезии (ТСА).

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол проведения анестезии:

1 группа: Премедикация в/в – атропин 0,5 мг, дексаметазон 4 мг. В положении больного лежа на боку (на стороне оперируемой конечности), после 3-разовой обработки места предполагаемой пункции LII-LIII 70% раствором этилового спирта проводили пункцию субарахноидального пространства иглой G-25 с апертурой, направленной вниз (в сторону оперируемой конечности) и вводили раствор бупивакаина (гипербарический) в дозе 9–10 мг (1,8–2 мл 0,5% раствора). Скорость введения анестетика 0,5 мл/мин. Контроль скорости введения анестетика (ламинарность распространения потока анестетика в субарахноидальном пространстве) осуществляли: прямым методом – аппарат УЗИ в режиме

доплера и косвенным – с помощью тройника со шприцем, объемом 2 мл, с набранным 1 мл воздуха (при возникновении турбулентности потока анестетика в субарахноидальном пространстве в шприц, с набранным 1 мл воздуха, начинал поступать вводимый раствор анестетика). На место пункции (на кожу) накладывали асептическую повязку. Поворот больного на спину выполняли через 20 минут.

2 группа: Премедикация в/в – атропин 0,5 мг, дексаметазон 4 мг. Больной находился в положении лежа на боку, в некоторых случаях в положении сидя (учитывая анатомические особенности), после 3-кратной обработки предполагаемого места пункции 70% раствором этилового спирта на уровне LII–LIII проводили пункцию. После появления ликвора в просвете иглы больному вводили 2,5–3 мл (12,5–15 мг) гипербарического раствора 0,5% бупивакаина. На место пункции (на кожу) накладывали асептическую повязку.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Общеклинические (оценка уровня и интенсивности боли при движении нижней конечностью по шкале ВАШ).

2. Лабораторно-биохимические (уровень катехоламинов в моче в ближайшие послеоперационные сутки).

3. Инструментальные (мониторинг показателей АД, ЧСС, сатурации, доплеровского сканирования периферического кровообращения в стопе, температуры кожных покровов на уровне голеностопного сустава).

4. Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с программным обеспечением «Microsoft», с использованием операционной системы «Windows 8.1» с помощью статистического пакета «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistic for Windows 12,0». Для сравнительной оценки показателей использованы методы математической статистики. Определяли среднее значение (M) исследуемых параметров, погрешность среднего значения (стандартная ошибка (m)).

Достоверность различий между группами на этапах исследования оценивали с помощью критерия Стьюдента. Отличие считали достоверно вероятным, если $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводили измерения интенсивности боли при движении нижней конечностью по шкале ВАШ. В течение первых часов после ОСА и ТСА уровень боли практически одинаковый ($p > 0,05$), однако после 4 часов от начала анестезии боль сильнее выражена (более чем на 20%) у больных после ТСА ($p < 0,05$).

Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей насыщения периферической крови кислородом (SpO_2) определяли до анестезии (на операционном столе) и через 20 и 60 минут после выполнения анестезии. Во 2-й группе снижение ЧСС через 20 и 60 минут после выполнения анестезии ($p < 0,05$). Анализ насыщения периферической крови кислородом выявил снижение показателя SpO_2 во 2-й группе через 20 минут после выполнения ТСА, отражено в таблице 1.

На основании данных контроля систолического и диастолического артериального давления во время анестезии, по формуле:

$$(2 (АДд) + АДс) / 3,$$

рассчитали среднее артериальное давление (где АДд – это диастолическое давление, а АДс – систолическое давление). Подробно показатели среднего АД отражены в таблице 2.

В 1-й группе снижение среднего артериального давления во время анестезии не превышало $3,7 \pm 1,1$ мм рт. ст. (3%), во 2-й группе – $9,9 \pm 1,6$ мм рт. ст. (9,9%) ($p < 0,05$).

На пальце стопы фиксировали показатели систолического давления акустическим датчиком портативного звукового индикатора скорости кровообращения. На латеральной поверхности оперируемой стопы измеряли температуру кожи (t) термометром ААР-PRO TD-1116. После ОСА температура на коже стопы повышалась одинаково с группой ТСА, что показано в таблице 3.

Таблица 1

Показатели ЧСС и SpO_2 в ходе анестезии (M ± m)

Показатель	Группа больных			
	1 (ОСА), n = 36		2 (ТСА), n = 34	
	ЧСС (уд. в мин)	SpO_2 (%)	ЧСС (уд. в мин)	SpO_2 (%)
До анестезии	$80,5 \pm 0,5$	$97,4 \pm 0,1$	$80,6 \pm 0,5$	$97,4 \pm 0,1$
20 мин. анестезии	$78,2 \pm 0,4$	$97,5 \pm 0,2$	$76,9 \pm 0,4^*$	$92,9 \pm 0,4^*$
60 мин. анестезии	$78,3 \pm 0,5$	$97,7 \pm 0,1$	$74,9 \pm 0,4^*$	$96,8 \pm 0,2^*$

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблиця 2

Динамика среднего артериального давления, (М ± m)

Показатель (мм рт. ст.)	Группа больных	
	1 (ОСА), n = 36	2 (ТСА), n = 34
До анестезии	100,5 ± 1,5	100,4 ± 1,2
20 мин. анестезии	97,8 ± 1,0	90,3 ± 1,5*
60 мин. анестезии	97,1 ± 1,2	91,2 ± 1,2*

Примечание: * – p < 0,05

Таблиця 3

Динамика систолического артериального давления на пальце стопы и температуры кожи на оперированной нижней конечности, (М ± m)

Показатель Время	Группа больных			
	1 (ОСА), n = 36		2 (ТСА), n = 34	
	сАД (мм рт. ст.)	t (°C)	сАД (мм рт. ст.)	t (°C)
До анестезии	92,1 ± 2,1	35,6 ± 0,1	88,9 ± 2,3	35,5 ± 0,2
20 мин. анестезии	108,5 ± 2,3*	36,9 ± 0,2*	107,2 ± 2,6*	36,8 ± 0,1*
60 мин. анестезии	107,9 ± 2,2*	36,5 ± 0,3*	105,7 ± 2,5*	36,6 ± 0,2*

Примечание: * – p < 0,05

После выполнения ОСА показатели систолического артериального давления на пальце стопы через 20 минут выросли на 16,8 ± 2,3 мм рт. ст. (18%), через 20 минут после выполнения ТСА – на 18,1 ± 2,3 мм рт. ст. (19%) (p < 0,05). У больных 1-й группы температура оперируемой нижней конечности после выполнения анестезии повысилась на 1,4 °C (3,8%), у больных 2-й группы – на 1,3 °C (3,6%) (p < 0,05).

В ходе исследования выяснили, что уровень адреналина в моче (первые послеоперационные сутки) в группе больных, оперированных в условиях ТСА, на 3,3 ± 0,4 мкг/сутки (35,1%) выше, чем в группе, которым проводили ОСА (p < 0,05). Уровень глюкозы в сыворотке крови у больных в обеих группах (p < 0,05) свидетельствовал о достоверно благоприятном воздействии как ОСА, так и ТСА на стресс-ответ организма больного на операционную травму, что отражено в таблице 4.

Таблиця 4

Динамика показателей уровня катехоламинов в моче и глюкозы крови в первые послеоперационные сутки, (М ± m)

Показатель (катехоламины – мкг/сутки, глюкоза – ммоль/л)	Группа больных	
	1 (ОСА), n = 36	2 (ТСА), n = 34
Адреналин	6,2 ± 0,5	9,5 ± 0,1*
Норадреналин	31,6 ± 1,7	31,8 ± 1,5
Дофамин	264,1 ± 8,1	265,1 ± 11,9
Глюкоза крови	7,9 ± 0,4	8,6 ± 0,5

Примечание: * – p < 0,05

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение методики односторонней спинальной анестезии позволяет снизить дозировку местного анестетика и уменьшить риск системной токсичности местного анестетика [13].

В исследовании на основании использования малых доз анестетика (8–10 мг гипербарического раствора бупивакаина) повышен уровень контроля анестезии, основываясь на данных показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений и периферического

насыщения гемоглобина кислородом в ходе анестезии у больных с синдромом диабетической стопы. В исследуемых группах после регионарной анестезии отмечали улучшение периферического кровообращения в оперированной конечности. Уровень адреналина в группе больных, оперированных в условиях ТСА, на 34,4% выше, чем в группах, которым с целью обезболивания на момент оперативного вмешательства проводили ОСА, что говорит об ограничении стресс-ответа на операционную травму в группе с ОСА.

При выполнении ОСА нет определённой рекомендации о дозировке местного анестетика и времени пребывания больного на боку [14]. По результатам исследования скорость введения местного анестетика 0,5 мл/мин. (гипербарический раствор бупивакаина 0,5%) в дозе от 9 мг до 10 мг (1,8–2 мл 0,5% раствора). Время пребывания больного на боку после введения анестетика в субарахноидальное пространство – 20 минут.

ВЫВОДЫ

1. Во время односторонней спинальной анестезии у больных с СДС не происходит снижения показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений и насыщения периферической крови кислородом. В группе с ТСА, по сравнению с группой с ОСА, ЧСС замедлялась на 4,8% ($p < 0,05$), отмечено снижение

показателей SpO_2 через 20 минут после начала анестезии на 5,1% от исходного уровня ($p < 0,05$). Снижение среднего артериального давления в группе с ОСА не превышало 3%, в группе с ТСА – 9,9% ($p < 0,05$).

2. В условиях регионарной анестезии у больных с СДС улучшался периферический кровоток в оперированной конечности. После ОСА систолическое артериальное давление на пальце стопы повышалось на 18,3% через 20 минут после выполнения анестезии, а через 20 минут после выполнения ТСА – на 19% ($p < 0,05$). У больных группы ОСА температура на оперированной нижней конечности после выполнения анестезии выросла на 3,7% ($p < 0,05$).

3. Использование ОСА, в сравнении с группой ТСА, положительно влияет на стресс-реакцию организма больного на хирургическое вмешательство. Уровень адреналина в группе больных, оперированных в условиях ТСА, на 35,1% выше, чем в группе ОСА ($p < 0,05$).

4. По результатам исследования скорость введения местного анестетика в субарахноидальное пространство – 0,5 мл/мин. (гипербарического раствора 0,5% бупивакаина) в дозе от 9 мг до 10 мг (1,8–2 мл). Время пребывания больного на боку после введения анестетика в субарахноидальное пространство – 20 минут. Предложенная методика позволяет избежать развития двусторонней блокады и обеспечить анестезиологическое обезболивание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бышовец С. Н. Анестезиологический компонент стратегии Fast track surgery: спинальная анестезия бупивакаином, пролонгированная бупренорфином. Медицина неотложных состояний. 2017. № 1. С. 93–98. DOI: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2017_1_15.
2. Заяшников С. В. и др. Оценка эффективности регионарных методов при анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств на диабетической стопе. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. Т. 11, № 2. С. 90–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-2-90-97>.
3. Edward J. Boyko, Matilde Monteiro-Soares, Stephanie G. B. Wheeler. Peripheral arterial disease, foot ulcers, lower extremity amputations, and diabetes. Chapter 20. Diabetes in America. 3rd Edition / Eds. Elizabeth Barrett-Connor et al. National Institutes of Health, 2018. P. 20 (1)–20 (33). URL: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/diabetes-in-america-3rd-edition#suggest>.
4. Diabetic foot ulcer: a review/A. T. L. Vishwas et al. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2017. Vol. 6, № 7. P. 239–260. 1498803742.pdf.
5. Dane K. Wukich, Katherine M. Raspovic. Assessing Health-Related Quality of Life in Patients With Diabetic Foot Disease: Why Is It Important and How Can We Improve? The 2017 Roger E. Pecoraro Award Lecture. Diabetes Care. 2018. Vol. 41. P. 391–397. <https://doi.org/10.2337/dci17-0029>.
6. Манохина Ю. А., Ульрих Г. Э. Регионарная анестезия у детей с патологией нижних конечностей. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. Т. XXI, № 3. С. 157–163. DOI: <http://dx.doi.org/10.188.21/1993-6508-2017-11-3-157-163>.
7. Собокаръ В. А., Гриценко С. М., Потапенко М. С. Порівняння впливу високої грудної епідуральної блокади та центральної аналгезії на гемодинаміку при операціях аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. Запорозький медичинський журнал. 2015. № 3 (90). С. 60–64. DOI: 10.14739/2310-1210.2015.3.44487.
8. Овечкин А.М., Политов М.Е., Панов Н.В., Сокологорский С.В. Анестезия при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов: эволюция взглядов. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2020. Том 14. № 2. С. 53–62. DOI: 10.17816/1993-6508-2020-14-2-53-62.

9. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association/Deborah Young-Hyman et al. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. P. 2126–2140. <https://doi.org/10.2337/dc16-2053>.
10. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative effectiveness research/R. L. Johnson et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. № 116 (2). P. 163–176. DOI: 10.1093/bja/aev455.
11. Казанин А. А., Загреков В. И. Анестезиологическое обеспечение больных с синдромом «диабетическая стопа» и критической ишемией нижних конечностей. *Медицина*. 2018. Том 6. № 1. С. 42–71. DOI: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-42-71.
12. Alieh Kiasari. Comparison of Hemodynamic Changes in Unilateral Spinal Anesthesia Versus Epidural Anesthesia Below the T10 Sensory Level in Unilateral Surgeries: a Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Medical Archives*. 2017. Vol 71. № 4 P. 274–279. DOI: 10.5455/medarh.2017.71.274-279.
13. Басенко І. Л., Суслов О. С., Володичев Д. С. Рекомендації третього з'їзду american society of regional anaesthesia стосовно системної токсичності місцевих анестетиків. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2018. № 2 (12). С.98–108. DOI10.31379/2411.2616.12.2.11.
14. Бишовець С. М., Дзюба Д. О. Однобічна субарахноїдальна блокада для інтраопераційного знеболювання пластики пахового каналу. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Том 16. № 2. С. 49–52. <http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/1910>.

Стаття надійшла до редакції 07.07.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.8](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.8)Ф. В. Гладких^{1,2}, М. О. Чиж¹¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України
Харків, Україна²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії
медичних наук України»
Харків, УкраїнаF. V. Hladkykh^{1,2}, M. O. Chyzh¹¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine
Kharkiv, Ukraine²State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical
Sciences of Ukraine»
Kharkiv, Ukraine

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНІЗМІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ЗА ЇХ НАРІЗНОГО ВВЕДЕННЯ

Characteristics of the mechanisms of anti-inflammatory action of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium by their threaded administration

Реферат

Актуальність. Запалення – це складний багатокомпонентний адаптивний патологічний процес, який ґрунтується на трьох ензиматичних шляхах метаболізму арахідонової кислоти: циклооксигеназний, ліпооксигеназний та епоксигеназний. Нестероїдні протизапальні препарати є найчисельнішою та найуживанішою групою лікарських засобів, які застосовуються у фармакокорекції запальних процесів різної етіології.

Мета дослідження. Охарактеризувати вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію за їх нарізного введення на моделі зимозан-індукованого запалення.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження *in vivo* проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г. Гостре ексудативне запалення відтворювали субплантарним введенням кінцівку щурів 0,1 мл 2,0% суспензії зимозану. Антиексудативну дію оцінювали за величиною набряку кінцівки, який оцінювали за допомогою водного плетизмометру.

Abstract

Introduction. Inflammation is a complex multicomponent adaptive pathological process based on three enzymatic pathways of arachidonic acid metabolism: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the most numerous and most widely used group of drugs used in the pharmacocorrection of inflammatory processes of various etiologies.

Purpose of the study. The aim is to characterize the effect of cryopreserved placenta extract on the anti-inflammatory activity of diclofenac sodium with their threaded administration in a model of zymosan-induced inflammation.

Materials and methods. *In vivo* experimental studies were performed on 28 nonlinear laboratory male rats weighing 200–220 g. Acute exudative inflammation was reproduced by subplantar administration of rat limb 0,1 ml of 2,0% zymosan suspension. The anti-exudative effect was assessed by the magnitude of limb edema, which was assessed using an aqueous plethysmometer.

Results and discussion. The study showed that subplantar administration of 2,0% suspension of

Результати та їх обговорення. Дослідження показало, що субплантарне введення 2,0% суспензії зимозану призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) збільшення об'єму ушкодженої кінцівки вже через 30 хв. на $28,1 \pm 5,4\%$ відносно вихідних показників та становив $2,01 \pm 0,06$ мл. Найвиразніша та практично співставна протизапальна активність відмічена на тлі застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та комбінованого застосування диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти. Так на 60 хв. протизапальна активність становила ($p < 0,05$) 46,5% та 53,2% відповідно.

Висновки. Встановлено, що одним з провідних механізмів протизапальної активності кріоконсервованого екстракту плаценти виступає інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. На це вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) пригнічення зимозан-індукованого запалення у щурів на 78,8% та 74,8% на 120 та 180 хв. відповідно.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, запалення, нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак натрію, зимозан.

zymosan led to a statistically significant ($p < 0,05$) increase in the volume of the damaged limb after 30 minutes. by $28,1 \pm 5,4\%$ relative to baseline and was $2,01 \pm 0,06$ ml. The most pronounced and almost comparable anti-inflammatory activity was observed against the background of the use of cryopreserved placenta extract and the combined use of diclofenac sodium and cryopreserved placenta extract. Thus, for 60 min the anti-inflammatory activity was ($p < 0,05$) 46,5% and 53,2%, respectively.

Conclusions. It is established that one of the leading mechanisms of anti-inflammatory activity of cryopreserved placenta extract is the inhibition of the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism. This was indicated by statistically significant ($p < 0,05$) suppression of zymosan-induced inflammation in rats by 78,8% and 74,8% by 120 and 180 min, respectively.

Keywords: cryopreserved placenta extract, inflammation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium, zymosan.

ВСТУП

Добре відомо, що запалення – це складний багатокомпонентний адаптивний патологічний процес, який виникає у відповідь на порушення цілісності біологічних структур та лежить в основі практично усіх захворювань [1]. У регуляції природнього перебігу запальної реакції беруть участь молекули різної біохімічної природи. Одну з провідних позицій тут займають метаболіти поліненасичених жирних кислот,

зокрема – арахідонової (ейкозатетраєнової) кислоти (АК) [1, 2, 3].

Вільна АК підлягає метаболізму з утворенням ейкозаноїдів – біологічних продуктів, які виступають потужними активаторами імунокomпетентних клітин, зокрема макрофагів та відіграють ключову роль у координації перебігу запального процесу. На сьогоднішній день відомі три ензиматичні шляхи метаболізму АК: циклооксигеназний (ЦОГ), ліпооксигеназний (ЛОГ) та епоксигеназний (ЕЕТ) (рис. 1).

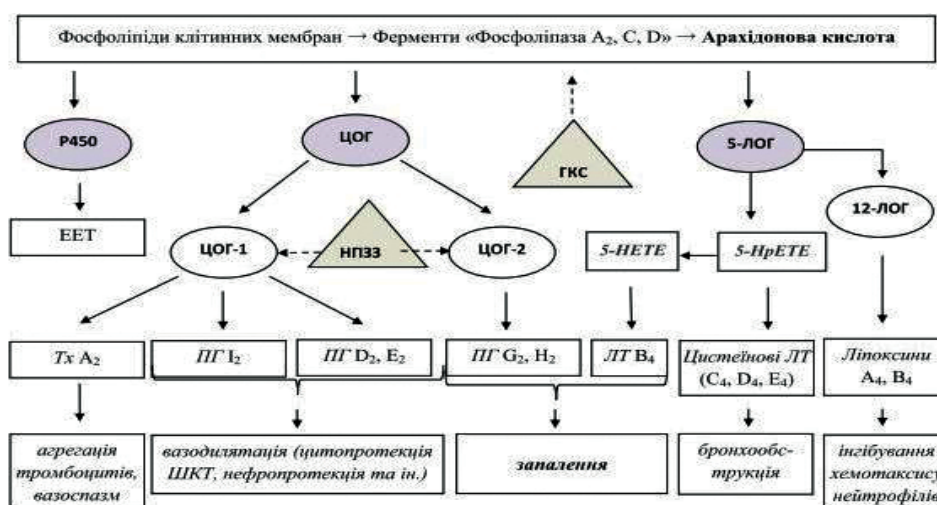


Рис. 1. Каскад арахідонової кислоти та біологічні ефекти ейкозаноїдів

Примітки: ГКС – глюкокортикостероїди; ЕЕТ – епоксиейкозатетраєнові кислоти; ЛОГ – ліпооксигеназа; ЛТ – лейкотрієни; Н(р)ЕТЕ – гідроксиейкозатетраєнова кислота; НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; ПГ – простагландини; P450 – цитохром P450; Тх – тромбоксан; ЦОГ – циклооксигеназа

Запалення є не тільки ключовим ланцюгом захисної відповіді організму на травми та пошкодження будь якої етіології, а й відіграє принципову роль у прогресуванні злоякісних новоутворень, розвитку атеросклерозу, нейродегенеративних та аутоімунних процесах, які раніше розглядалися як «обмінні» або «дегенеративні» захворювання [1]. Все це обґрунтовує позиціонування запалення як найперспективнішої «мішені» у фармакотерапії низки захворювань.

У якості фармакокоректорів запалення на сьогоднішній день успішно застосовуються чотири великих групи лікарських засобів (ЛЗ) [1, 2]:

1) блокатори фософліпази A_2 – глюкокортикостероїди (стероїдні гормони): гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон, триамциналон та ін.;

2) інгібітори ЦОГ-опосередкованого шляху метаболізму АК – нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): диклофенак натрію, індометацин, мелоксикам, цефекоксип та ін.;

3) інгібітори ЛОГ-опосередкованого шляху метаболізму АК: зилеутон, ескулетин та ін.;

4) інгібітори епоксигеназного шляху метаболізму АК – синтетичні протигрибкові ЛЗ: інтраконазол, клотримазол, міконазол та ін.

За даними інгібування ЦОГ та ЛОГ-опосередкованого шляхів метаболізму АК мають найширше застосування у клінічній медицині, а НПЗЗ (ЦОГ-інгібітори) є найчисельнішою групою ЛЗ [1, 2].

НПЗЗ – універсальна фармакологічна група, яка успішно використовується для лікування запалення та болю за найрізноманітніших захворювань та патологічних станів. Основною «мішенню» для всіх НПЗЗ є індукований фермент ЦОГ-2, блокада якого пригнічує утворення прозапальних простагландинів (ПГ) G_2 та H_2 . Однак варто зазначити, що ПГ відіграють важливу роль в нормальному функціонуванні слизової оболонки (СО) шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Зокрема, вони чинять захисну дію на клітини кишкового епітелію і підтримують нормальну структуру кишкових залоз. Саме це лежить в основі найпоширенішого побічного ефекту всіх НПЗЗ – їх ульцерогенної дії [3, 4].

Вище наведені відомості спонукають дослідників у всьому світі розробляти нові шляхи покращення профілю безпечності НПЗЗ, спрямованих, зокрема, на послаблення їх пошкоджуючого впливу на ШКТ, а також до пошуку способів підвищення «клас-специфічних» властивостей зазначеної групи ЛЗ.

З цією метою нашу увагу привернув створений у Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України) біотехнологічний препарат з поліверкторною дією – кріоконсервований екстракт плаценти (КЕП) людини, який окрім доведеної колективом дослідників під керівництвом академіка Гольцева А.М. проти-

запальної активності здатен послаблювати ульцерогенну дію НПЗЗ, зокрема диклофенаку натрію [5–8].

За даними Гріщенко М.В. та співав. механізм протизапальної дії КЕП пов'язаний із дією гормонів, що містяться в ньому – прогестерон, естрадіол, пролактин, гонадотропін та ін. Так, естрогени збільшують кількість моноцитів в крові і їх продукцію в кістковому мозку, проліферацію макрофагів та їх функціональну активність. Естрадіол гальмує синтез макрофагами макрокортину, який пригнічує утворення прозапальних медіаторів з АК Крім того КЕП володіє антиоксидантною дією, і його протизапальну активність можна пов'язати з усуненням прозапальної модуляції реакцій системи крові активними формами кисню та продуктами перекисного окислення ліпідів внаслідок стимуляції фізіологічної антиоксидантної системи [9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Охарактеризувати вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію за їх нарізного введення на моделі зимозан-індукованого запалення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі ІПКіК НАН України у відділі експериментальної кріомедицини. Робота виконана в контексті планової науководослідної роботи «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049).

Експериментальні дослідження *in vivo* проведено на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, які утримувались в умовах віварію ІПКіК НАН України. До початку експерименту щури впродовж 14 діб перебували в умовах карантину (Наказ № 755 від 12.08.1997 р. «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік») після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особах в кожній із подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону (Наказ № 163 від 10.03.1996 р. «Про добові норми годування лабораторних тварин та продуцентів») з вільним доступом (*ad libitum*) до води та їжі [10].

Щури були розділені на чотири групи:

I група – контрольні щури ($n = 7$);

II група – щури ($n = 7$), яким вводили КЕП (0,16 мл/кг, внутрішньом'язово (в/м));

III група – щури ($n = 7$), яким вводили ДН (8,0 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл));

IV група – щури ($n = 7$), яким вводили ДН (8,0 мг/кг, в/шл) та КЕП (0,16 мл/кг, в/м).

Досліджувані препарати вводили за 60 хв. до введення флогогену. Тваринам контрольної

групи вводили 0,9% розчин (р-н) NaCl (ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця»", Україна). ДН (ПрАТ "Хімфармзавод «Червона зірка»", ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»", Україна) вводили в/шл в дозі, яка дорівнювала ЕД50 за протизапальною активністю на моделі карагенін-індукованого набряку – 8 мг/кг у вигляді емульсії на полісорбаті Twin-80 [11, 12]. Зазначена доза ДН відповідає разовій дозі для людини 88 мг (1,25 мг/кг), що узгоджується з клінічними рекомендаціями про використання ДН у хворих по 75–100 мг/добу при його тривалому застосуванні та у 1,7 рази нижче за його максимальну добову дозу 150 мг [2].

Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» (Державне підприємство «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини Національної академії наук, Національної академії медичних наук та Міністерства охорони здоров'я України», Україна) згідно інструкції застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл [5, 6]. Відповідно разова доза для щурів становить: $(1,8 \text{ мл}/70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл/кг}$ маси тіла [13]. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу (0,16 мл/кг) екстемпорально (ex tempore – за потребою) розводили у 0,9% р-ні NaCl з розрахунку 0,1 мл 0,9% р-ну NaCl/100 г маси тіла та вводили в/м за 60 хв. до НПЗЗ [11].

Модель гострого ексудативного запалення відтворювали субплантарним (під підошовний апоневроз) введенням у праву задню кінцівку щурів 0,1 мл 2,0% суспензії зимозану («Sigma», США) [10]. Зимозан – біополімер оболонки дріжджових клітин *Saccharomyces cerevisii*. У патогенезі зимозанового набряку провідна роль належить лейкотрієнам, що активують каскад запальних процесів [10].

Антиексудативну дію оцінювали за величиною набряку кінцівки, який оцінювали онкометрично через 1/2, 1, 2 та 3 год. після введення флогогену за допомогою водного плетизмометру [11]. Розвиток запальної реакції оцінювали за динамікою об'єму кінцівки (у мл), яку визначали за допомогою електронних ваг (Radwag WLC 0.2/C/1, Польща) та ємкості з рідиною. Об'єм кінцівки визначали за об'ємом рідини, яку виміщувала кінцівка при зануренні [14]. Протизапальну активність (ПЗА, %) в динаміці зимозан-індукованого набряку кінцівки у щурів розраховували за формулою:

$$\text{ПЗА} = \frac{\Delta V_{\text{п дослідної групи}} - \Delta V_{\text{п контрольної групи}}}{\Delta V_{\text{п контрольної групи}}} \cdot 100\%$$

де: ПЗА – протизапальна активність, %;

$\Delta V_{\text{п}}$ – приріст об'єму ушкодженої кінцівки щурів у термін спостереження n відносно вихідних показників, %.

Методи статистичної обробки. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з ви-

користанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення «Real Statistics» (<http://www.real-statistics.com/>) у середовищі Windows 10 (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W – критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk test, $n < 50$). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали парно за t -критерієм Стьюдента. Співставлення показників однієї групи при повторюваних вимірюваннях за різних умов експерименту проводили за непараметричним t -критерієм Вілкоксона (Wilcoxon T test). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0% ($p \leq 0,05$), вище 99,0% ($p \leq 0,01$), вище 99,5% ($p \leq 0,005$) та вище 99,9% ($p \leq 0,001$) та робили висновок про ймовірність похибки. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді

$$\langle M \pm m \rangle (M \pm SE),$$

де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал (Confidence interval – CI) [10].

Біоетичні аспекти дослідження. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 11 березня 2020 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що субплантарне введення 2,0% суспензії зимозану призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) збільшення об'єму ушкодженої кінцівки вже через 30 хв. на $28,1 \pm 5,4\%$ відносно вихідних показників та становив $2,01 \pm 0,06$ мл (табл. 1). В той же час у щурів, яким превентивно вводили КЕП (III та IV групи) зростання об'єму кінцівки статистично вірогідно ($p < 0,05$) у 2,5 рази було меншим ніж у тварин контрольної групи та становило відповідно $11,3 \pm 6,5\%$ у щурів III групи (рис. 2).

Варто зазначити, що ПЗА на тлі застосування КЕП та на тлі комбінованого застосування КЕП та ДН практично співставлялись та становили 16,9% та 16,8% відповідно. В той же час монотерапія ДН у 2,6 рази поступалась за ПЗА показникам щурів, яким вводили КЕП та становила 7,5%, проте ці розбіжності не досягали рівня статистичної значущості (рис. 2).

Подальші дослідження в динаміці показали, що у щурів контрольної групи відмічалось стрімке зростання об'єму ушкодженої кінцівки та досягали свого максимуму на 120–180 хв. – приріст об'єму становив $103,1 \pm 8,6$; та $99,6 \pm 11,7\%$ відповідно відносно фонових показників.

ПЗА ДН впродовж 60–180 хв. мала стабільну величину на рівні 23,5–25,4%, що узгоджується з літературними відомостями, що НПЗЗ впливають на ЦОГ-опосередкований шлях метаболізму АЖ і в незначній мірі впливають на ЛОГ-опосередкований шлях, який є ключовим у розвитку зимозан-індукованого запалення (рис. 1) [10].

Найвиразніша та практично співставна ПЗА відмічена на тлі застосування КЕП та комбінованого застосування ДН та КЕП. Так на 60 хв. ПЗА становила ($p < 0,05$) 46,5% та 53,2% відповідно у щурів яким вводили КЕП та у щурів яким вводили КЕП та ДН, на 120 хв – 78,8% та 84,0%, а на 180 хв. – 74,8% та 79,7% відповідно (табл. 1).

Отримані данні вказують на ЛОГ-опосередкований механізм ПЗА КЕП, оскільки дослідження показало, що в пікові строки спостереження (120–180 хв.) інгібування ексудації на тлі застосування досліджуваного кріоекстракту статистично вірогідно ($p < 0,05$) у 3 < рази перевищувало аналогічні показники щурів, яким вводили тільки інгібітор ЦОГ ДН.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що одним з механізмів протизапальної активності кріоконсервованого екстракту плаценти виступає інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. На це вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) пригнічення зимозан-індукованого запалення у щурів на 78,8% та 74,8% на 120 та 180 хв. відповідно.

2. Показано, що на тлі комбінованого застосування диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти величина протизапальної активності практично не відрізнялась від монотерапії досліджуваним кріоекстрактом, що вірогідно пов'язано із слабшим впливом досліджуваного нестероїдного протизапального засобу на ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти.

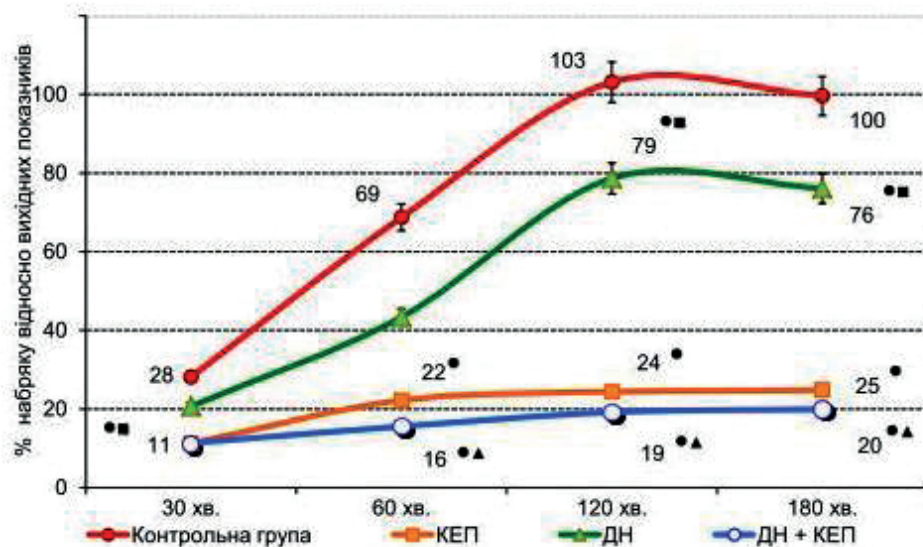


Рис. 2. Вплив КЕП та диклофенак натрію на динаміку зимозан-індукованого набряку кінцівки у щурів, %

Примітки: ● – $p \leq 0,05$ відносно показників тварин контрольної групи, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників щурів, які отримували КЕП, ▲ – $p \leq 0,05$ відносно показників щурів, які отримували ДН

Таблиця 1
Вплив КЕП та ДН на динаміку зимозан-індукованого набряку кінцівки у щурів
(M ± m (95% ДІ), n=28)

Умови експерименту	п	Строк дослідження											
		Фон		30 хв.		60 хв.		120 хв.		180 хв.			
		Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %		
Контрольна група	7	1,59 ± 0,07 (95% ДІ: 1,44-1,73)	-	2,01 ± 0,06 (95% ДІ: 1,90-2,13) §	-	2,64 ± 0,09 (95% ДІ: 2,47-2,82) §	-	3,19 ± 0,05 (95% ДІ: 3,10-3,28) §	-	3,11 ± 0,05 (95% ДІ: 3,01-3,21) §	-		
КЕП	7	1,53 ± 0,05 (95% ДІ: 1,43-1,63)	16,9	1,69 ± 0,06 (95% ДІ: 1,57-1,80)*#	16,9	1,86 ± 0,04 (95% ДІ: 1,78-1,93)*#§	46,5	1,89 ± 0,03 (95% ДІ: 1,82-1,95)*#§	78,8	1,89 ± 0,07 (95% ДІ: 1,74-2,03)*#	74,8		
ДН	7	1,56 ± 0,06 (95% ДІ: 1,45-1,67)	7,5	1,86 ± 0,04 (95% ДІ: 1,78-1,93)* §	7,5	2,21 ± 0,07 (95% ДІ: 2,08-2,35)* §	25,4	2,76 ± 0,08 (95% ДІ: 2,59-2,92)* §	24,5	2,71 ± 0,07 (95% ДІ: 2,58-2,85)*§	23,5		
ДН + КЕП	7	1,56 ± 0,06 (95% ДІ: 1,43-1,68)	16,8	1,71 ± 0,06 (95% ДІ: 1,6-1,83)*	16,8	1,79 ± 0,06 (95% ДІ: 1,68-1,89)*§	53,2	1,84 ± 0,04 (95% ДІ: 1,77-1,92)*§	84,0	1,84 ± 0,08 (95% ДІ: 1,68-2,00)* ^ю	79,7		

Примітки: 1. * – p < 0,05 відносно показників тварин контрольної групи; 2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували КЕП; 3. ° – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували ДН; 3. § – p < 0,05 відносно вихідних (фон) показників (T – критерій Вілкоксона)

ЛІТЕРАТУРА

1. Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10 (4): 73–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>.
2. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT and others; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Scientific and practical rheumatology*. 2018; 56: 1–29. DOI: <http://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
3. Hladkykh FV. Preventive and treatment strategies for pharmacocorrection of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2017; 4: 14–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/RCF15414-23>.
4. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy. *Gastroenterology*. 2020; 4: 253–66. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>.
5. Goltsev AN, ed. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv; 2013. 268 p.
6. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells International*. 2018; 2018: 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4837930>.
7. Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of meloxicam-induced changes in secretory and motor activity of the stomach by using placental cryoextract. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical sciences*. 2021; 64 (1): 84–94. DOI: <https://doi.org/10.25040/10.25040/ntsh2021.01.08> Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/400>.
8. Hladkykh FV, Chyzh MO. The effect of cryoirrigation and cryopreserved placenta extract on the content of nitrogen monoxide in the gastric mucosa in rats with diclofenac sodium-induced gastropathy. The 58-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology «CRYO 2021», 21–23 July, Chicago. 2021; Chicago. USA, 2021. p. 97–8.
9. Gryshchenko NG, Klimenko NA, Gorgol NI, Tatarko SV. Effect of placental cryoextract on chronic inflammation of the ovaries in mice. *Medicine today and tomorrow*. 2010; 2–3 (47–8): 7–17. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/44519>.
10. Stefanov OJ, ed. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
11. Drogovoz SM, Belyk GV, Kudina OV, Demyanenko DV, Mohammad RD. Screening pharmacological studies of liquefied gas extracts in linden blossoms. *Pharmaceutical Journal*. 2012; 5: 94–100.
12. Sigidin YA, Arzamastsev AP, Lieberman SS, Schwartz GYa, ed. Drug therapy of the inflammatory process: experimental and clinical pharmacology of anti-inflammatory drugs: a monograph. Moscow: Medicine; 1988. 240 p.
13. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosage of substances for mammals by constants of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979; 247 (6): 1513–6.
14. Fereidoni M, Ahmadiani A, Javan M, Semnanian S. An accurate and simple method for measurement of paw edema. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2000; 43 (1): 11–4. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00089-7](http://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00089-7).

Стаття надійшла до редакції 14.07.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(50\).2021.9](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(50).2021.9)

О. О. Тенкач, Е. С. Палагонич
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Ужгород, Україна

O. O. Tenkach, E. S. Palahonych
Uzhgorod National University
Uzhgorod, Ukraine

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ХВОРИХ НА РАК ТОВСТОЇ КИШКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ

Assessment of quality of life of patients with colon cancer depending on the type of perioperative anesthesia

Реферат

Мета дослідження. Оцінити якість життя хворих на рак товстої кишки в периопераційному періоді в залежності від вибраного методу знечулення.

Матеріали та методи. На базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «ЗПЦ» ЗОР в період із січня по серпень 2020 року виконано аналіз результатів проведеної анестезії у 32 хворих на рак товстої кишки. В рандомізованому порядку сформовано дві групи пацієнтів. Відмінність між групами полягала у різниці медикаментозних комбінацій та дозувань анестезіологічного забезпечення. Дослідження суб'єктивної оцінки болю пацієнтам проводили шляхом анкетування за допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ). Для оцінки якості життя використовували шкалу EQ 5D (5 бальна шкала болю). Для оцінки психоемоційного стану пацієнта використовували шкалу Гамільтон. Для порівняння показників ступеню болю до і після операції використовували T критерій Стьюдента для середніх величин, а статистично значимим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати. Встановлено статистично достовірну різницю між рівнем кортизолу після оперативного втручання у пацієнтів I та II груп ($p = 0,0001$). При порівнянні показників інсуліну та глюкози крові встановлено, що результати біохімічних показників нижчі у II групі хворих що свідчить про нижчий рівень болю або його відсутність в перші 6 годин після оперативного втручання ($p = 0,0001$). У пацієнтів I та II груп є підвищення по шкалі ВАШ,

Abstract

The purpose of the study. Assess the quality of life of patients with colon cancer in the perioperative period, depending on the chosen method of anesthesia.

Materials and methods. In the period from January to August 2020, an analysis of the results of anesthesia in 32 patients with colon cancer was performed on the basis of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of KNP «ZPC» ZOR. Two groups of patients were formed in a randomized manner. The difference between the groups was the difference in drug combinations and dosages of anesthesia. Subjective pain assessment studies in patients were performed using a visual analog scale (VAS) questionnaire. The EQ 5D scale (5-point pain scale) was used to assess quality of life. The Hamilton scale was used to assess the patient's psycho-emotional state. Student's mean T test was used to compare pain levels before and after surgery, and $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Results. There was a statistically significant difference between cortisol levels after surgery in patients of groups I and II ($p = 0,0001$). When comparing insulin and blood glucose, it was found that the results of biochemical parameters are lower in group II patients, indicating a lower level of pain or its absence in the first 6 hours after surgery ($p = 0,0001$). Patients in groups I and II had an increase in the VAS scale, but in patients who used only general anesthesia, the rates were twice as high as in the group of patients who used a combination of epidural anesthesia ($p = 0,0001$).

проте у пацієнтів де застосовували тільки загальне знечулення показники у два рази вищі ніж у групі пацієнтів де застосовували комбінацію з епідуральною анестезією ($p = 0,0001$).

Оцінюючи результати анкетування за шкалою EQ 5D встановлена аналогічна картина як при оцінці за шкалою ВАШ де у другій групі пацієнтів статистично значимо нижчі показники болю ніж у першій групі ($p = 0,0001$). Рівень тривожності в пацієнтів в яких виконували епідуральну анестезію знизився незначно в післяопераційному періоді в порівнянні з вихідними даними ($p = 0,005$).

Висновки. Якість життя пацієнтів другої групи вище ніж у пацієнтів I групи згідно анкетування шкали EQ 5D ($p = 0,0001$). Рівень тривожності пацієнтів I групи вище в перші 6 годин після операції ніж у пацієнтів II групи де застосовується епідуральна анестезія ($p = 0,0001$).

Ключові слова: якість життя, больовий синдром, маркери стресу.

Evaluating the results of the questionnaire on the EQ 5D scale, a similar picture was established as when evaluating on the VAS scale where in the second group of patients statistically significantly lower pain rates than in the first group ($p = 0,0001$). The level of anxiety in patients who underwent epidural anesthesia decreased slightly in the postoperative period compared with baseline ($p = 0,005$).

Conclusions. The quality of life of patients in the second group is higher than in patients of group I according to the questionnaire scale EQ 5D ($p = 0,0001$). The level of anxiety in patients of group I is higher in the first 6 hours after surgery than in patients of group II where epidural anesthesia is used ($p = 0,0001$).

Keywords: quality of life, pain syndrome, stress markers.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМ ТА АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

За даними літератури епідуральна аналгезія призводить до статистично значущих, знижень показників болю порівняно з внутрішньовенною аналгезією. Триває дискусія, чи призводить епідуральна аналгезія до зменшення ускладнень та поліпшення результатів і чи зберігається рівень якості життя пацієнтів [4, 5].

Роль тривоги і депресії неодноразово підкреслювалася у відчутті та впливі гострого болю. Існує послідовний зв'язок між хронічним післяопераційним болем і депресією, а також психологічною вразливістю і стресом [6–8].

Передопераційна тривога, очікування і страх болю, депресія асоціюються з вищою інтенсивністю післяопераційного болю, що безпосередньо впливає на якість життя пацієнтів [1–3].

Якість життя пацієнта в післяопераційному періоді залежить на пряму від самопочуття на яке впливають такі фактори як біль і тривога. Визначення цих інтегральних показників для вибору оптимального методу знеболання у пацієнтів усіх хірургічних стаціонарів є досі дискусійним питанням [9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити якість життя хворих на рак товстої кишки в периопераційному періоді в залежності від вибраного методу знечулення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «ЗПЦ» ЗОР в період із січня

по серпень 2020 року виконано аналіз результатів проведеної анестезії у хворих на рак товстої кишки. В дослідженні взяло участь 32 пацієнта. В рандомізованому порядку сформовано дві групи пацієнтів. Відмінність між групами полягала у різниці медикаментозних комбінацій та дозувань анестезіологічного забезпечення. Перша група пацієнтів отримувала загальну анестезію:

- індукційний компонент: розчин діпрофолу 1% – 2,0–2,5 мг/кг маси тіла в/в, атракуріум 0,5–0,6 мг/кг, через 90 сек проводилася інтубація трахеї;

- підтримка анестезії: розчин діпрофолу 1% на інфузоматі 4–10 мкг/кг/год;

- міорелаксація: розчин атракуріуму у дозі 0,1–0,2 мг/кг.

Для другої групи пацієнтів, застосовували загальне знечулення з тою самою медикацією, що і в першій групі, в комбінації з епідуральною анестезією розчином лонгокаїну 0,125% на інфузоматі зі швидкістю 6–9 мл/год. Чоловіків було 19 (60%), жінок 13 (40%). Середній вік пацієнтів становив $61,5 \pm 2$ роки. Протокол дослідження схвалений та затверджений комісією з етики Ужгородського Національного університету.

Критерії включення в дослідження: наявність раку товстої кишки, потреба у знечуленні, добровільна згода пацієнта, фізичний статус ASA I–II.

Критерії виключення з дослідження: необхідність термінового втручання; тяжкі супутні патології, які у значній мірі перевищували ступінь операційно-анестезіологічного ризику; хронічні захворювання у стадії загострення; захворювання печінки з порушенням метаболічної функції; ниркова недостатність усіх ступенів; алергологічний анамнез на анестетики.

З метою об'єктивізації рівня болювого синдрому були досліджені зміни біохімічних показників, таких як рівень кортизолу, інсуліну та глюкози крові.

Дослідження суб'єктивної оцінки болю пацієнтам проводили шляхом анкетування за допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ). Для оцінки якості життя використовували шкалу EQ 5D (5 бальна шкала болю). Для оцінки психоемоційного стану пацієнта використовували шкалу Гамільтон. Ця шкала оцінюється від 0 до 21 балу: 0–7 – норма; 8–13 – легкий депресивний розлад; 14–18 – депресивний розлад середнього ступеня тяжкості; 19–22 – депресивний розлад важкого ступеня; більше 23 – депресивний розлад вкрай важкого ступеня. Для порівняння показників ступеню болю до і після операції використовували Т критерій Стьюдента для середніх величин, а статистично значимим вважали рівень $p < 0,05$. Тривалість оперативного втручання не враховувалась, через відсутність статистичної різниці між групами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В періопераційному періоді виконували оцінку біохімічних маркерів кортизолу, інсуліну та глюкози крові, що характеризують больовий

синдром. Результати біохімічних показників представлені в таблиці 1.

Після оцінки результатів біохімічних маркерів болювого синдрому встановлено, що між I та II групою до операції статистично значима різниця спостерігається в рівні кортизолу. При подальшому аналізі показників за Т критерієм Стьюдента та проведеному множинному порівнянню за Бонфероні та FDR спостерігається аналогічна картина як з результатами вітальних показників. Встановлено статистично достовірну різницю між рівнем кортизолу після оперативного втручання у пацієнтів I та II груп ($p = 0,0001$). При порівнянні показників інсуліну та глюкози крові встановлено, що результати біохімічних показників нижчі у II групі хворих що свідчить про нижчий рівень болю або його відсутність в перші 6 годин після оперативного втручання ($p = 0,0001$).

Аналізуючи загальну біохімічну картину, як інструмент, що об'єктивізує післяопераційний больовий синдром, можемо зробити висновок про безумовну ефективність використання загального знеболення в комбінації з епідуральною анестезією у боротьбі із післяопераційним больовим синдромом.

За допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ) та анкети EQ 5D оцінили суб'єктивний рівень болю шляхом анкетування пацієнтів до і після оперативного втручання (табл. 2).

Таблиця 1

Показники біохімічних маркерів болю в пацієнтів з раком товстої кишки

Показник	I група (n = 16)		II група (n = 16)	
	До операції	6 год після втручання	До операції	6 год після втручання
Кортизол	452,3 ± 14,91	311,7 ± 9,53**	428,1 ± 14,22**	286,5 ± 8,42 **/**
Інсулін	11,3 ± 0,44	10,2 ± 0,49**	11,2 ± 0,44	9,6 ± 0,34 **/**
Глюкоза	4,4 ± 0,16	5,3 ± 0,37**	4,3 ± 0,11*	4,0 ± 0,17 **/**

Примітка: * – значення $p < 0,05$; ** – значення $p < 0,000$

Таблиця 2

Результати періопераційного анкетування хворих на рак товстої кишки

Показник	I група (n = 16)		II група (n = 16)	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
ВАШ	0,1 ± 0,05	1,2 ± 0,15**	0,1 ± 0,05	0,6 ± 0,2**/**
EQ 5D	1,1 ± 0,07	2,7 ± 0,09**	1,1 ± 0,07	1,8 ± 0,11**/**

Примітка: ** – значення $p < 0,000$

При порівнянні результатів анкетування пацієнтів на рак товстої кишки до і після операції виявлено статистично значиму різницю рівню болювого синдрому. У пацієнтів I та II груп є підвищення по шкалі ВАШ, проте у пацієнтів де застосовували

тільки загальне знеболення показники у два рази вищі ніж у групі пацієнтів де застосовували комбінацію з епідуральною анестезією ($p = 0,0001$).

Оцінюючи результати анкетування за шкалою EQ 5D спостерігаємо аналогічну картину

як при оцінці за шкалою ВАШ де у другій групі пацієнтів статистично значимо нижчі показники болю ніж у першій групі ($p = 0,0001$). Отже згідно результатів анкетування та результатів біохімічних маркерів можна зробити висновок, що використання епідуральної анестезії в періопераційному періоді знижує рівень після-

пераційного болювого синдрому і сприяє кращій якості життя пацієнтів прооперованих на раку товстої кишки.

Для оцінки рівня тривожності до та після операції виконали анкетування пацієнтів за шкалою Гамільтона (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень тривожності пацієнтів в залежності від виду знечуження

Показник	I група (n = 16)		II група (n = 16)	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
Hamilton scale	7,6 ± 0,7	8,4 ± 0,6 $p = 0,001$		

Згідно отриманих результатів показники тривожності були вищі у першій групі хворих порівняно із другою групою де показник становив $6,9 \pm 0,4$ за шкалою Гамільтона. Тобто знаходились в межах норми. Також можна стверджувати, що рівень тривожності у пацієнтів в яких виконували епідуральну анестезію знизився незначно в післяопераційному періоді в порівнянні з вихідними даними ($p = 0,005$). Зміна рівня тривожності пацієнтів I групи з норми до рівня легкого депресивного розладу можна пояснити вищими показниками болю згідно попередніх результатів представлених в таблицях 2 та 3.

Аналізуючі усі вище наведені результати зрозумілим стає перевага використання епідуральної

анестезії як компонент загального знечуження при лікуванні хворих на рак товстої кишки з метою забезпечення адекватного післяопераційного знеболення на відповідному йому рівні якості життя.

ВИСНОВКИ

1. Якість життя пацієнтів другої групи вище ніж у пацієнтів I групи згідно анкетування шкали EQ 5D ($p = 0,0001$)

2. Рівень тривожності пацієнтів I групи вище в перші 6 годин після операції ніж у пацієнтів II групи де застосовується епідуральна анестезія ($p = 0,0001$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Кучин ЮЛ, Токар ІА, Белка КЮ, Артеменко ВЮ. Предиктори післяопераційного болю високої інтенсивності (ПБВІ) у пацієнтів з переломами проксимального відділу стегна. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2019 (3 (88)): 12–4.

2. Міщук ВР. Післяопераційний біль у дітей (огляд літератури). Медицина неотложных состояний. 2016 (8): 140–5.

3. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. Anesthesiol Clin. 2017 Jun 1; 35 (2): e115–43.

4. Bos EME, Hollmann MW, Lirk P. Safety and efficacy of epidural analgesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2017 Dec 1; 30 (6): 736–42.

5. Flaherty MJ. Rehabilitation Therapy in Perioperative Pain Management. Vet Clin North Am – Small Anim Pract. 2019 Nov 1; 49 (6): 1143–56.

6. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019 Sep 1; 33 (3): 259–67.

7. JS E, EM P-Z. [Perioperative pain management for abdominal and thoracic surgery]. Schmerz [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 27]; 28 (3): 265–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903040/>.

8. Meibner W, Erlenwein J, Stamer U. Organisation of Perioperative Pain Management. Anasthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie. 2018 Apr 1; 53 (4): 282–94.

9. Koide R, Kikuchi A, Miyajima M, Mishina T, Takahashi Y, Okawa M, Sawada I, Nakajima J, Watanabe A, Mizuguchi T. Quality assessment using EQ-5D-5L after lung surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. General thoracic and cardiovascular surgery. 2019 Dec; 67 (12): 1056–61.

Стаття надійшла до редакції 18.08.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(50\).2021.10](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(50).2021.10)**Ю. С. Шаповал**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**J. S. Shapoval**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ДОБРОЯКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ НА ТЛІ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Benign diseases of the breast glands on the background of hyperplastic processes of the endometry (references)

Реферат

Мета дослідження. Висвітлити найбільш обґрунтовані теорії, які віддзеркалюють залежність доброякісних захворювань молочних залоз в сполученні із гіперпластичними процесами ендометрія.

Матеріали та методи. Проаналізовано джерела літератури, які стосуються вивчення поєднаних доброякісних захворювань молочної залози на тлі гінекологічної патології і досить ґрунтовно висвітлюють сучасні погляди вчених на цю патологію.

Результати. Встановлено, що останніми роками відмічається зростання кількості доброякісних захворювань молочних залоз у пацієнток з поєднаною гінекологічною патологією в межах 60–80%.

Висновки. Із погляду на безліч нез'ясованих закономірностей дисгормональних захворювань жіночої репродуктивної системи – триває пошук нових варіантів поєднання цих захворювань.

Ключові слова: доброякісні захворювання молочних залоз, гіперпластичні процеси ендометрія.

Abstract

Purpose of the study. To highlight the most substantiated theories that reflect the dependence of benign diseases of the mammary glands in combination with hyperplastic processes of the endometrium.

Materials and methods. The sources of literature related to the study of combined benign breast diseases on the background of gynecological pathology and thoroughly reflect the modern views of scientists on this pathology are analyzed.

Results. Given the many unexplained patterns of hormonal diseases of the female reproductive system – the search for new options for combining these diseases continues.

Conclusion. It is established that in recent years there has been an increase in the number of benign breast diseases in patients with combined gynecological pathology within 60–80%.

Keywords: benign diseases of the mammary glands, endometrial hyperplastic processes.

ВСТУП

В сучасній науковій літературі щораз активніше обговорюється проблема поєднаних захворювань. Якщо упродовж 1990–2000 рр. опубліковано лише поодинокі дослідження з цієї теми, то в 2001–2020 рр. їх кількість сягнула більше

тисячі і далі зростає [2, 29, 37]. Щоденно проводяться популяційні та клінічні дослідження, формується доказова база, опрацьовуються керівництва та рекомендації щодо ведення пацієнтів, триває пошук інноваційних діагностично-лікувальних методик [17, 30, 52]. Останнім часом пильну увагу науковців викликає

проблема поєднаних доброякісних захворювань молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендо- та міометрію. Це зрозуміло, адже в умовах економічної нестабільності, зниження народжуваності та високого рівня загальної смертності, проблема охорони репродуктивного здоров'я набувають особливого значення [8, 28]. Стан репродуктивного здоров'я населення є предметом зацікавленості не тільки медичної практики, але і суспільства, оскільки безпосередньо пов'язана зі здоров'ям дітей, а отже – з майбутнім держави та нації [31].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Висвітлити найбільш обґрунтовані теорії, які віддзеркалюють залежність доброякісних захворювань молочних залоз в сполученні із гіперпластичними процесами ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано джерела літератури, які стосуються вивчення поєднаних доброякісних захворювань молочної залози на тлі гінекологічної патології і досить ґрунтовно висвітлюють сучасні погляди вчених на цю патологію.

Особливості репродуктивної поведінки на перший план виводять проблему нейроендокринних порушень в патогенезі захворювань репродуктивної системи та зростання дисгормональних розладів [15, 22, 41].

Протягом останнього десятиріччя відмічається зростання кількості доброякісних захворювань молочних залоз, в тому числі фіброзно-кістозної мастопатії, яка діагностується, за даними різних авторів, у 12–25% жінок репродуктивного віку, а у пацієнток з поєднаною гінекологічною патологією – у 60–80% [3, 34].

Згідно з визначенням ВООЗ, мастопатія – це фіброзно-кістозна хвороба, що характеризується порушенням співвідношень епітеліального і сполучнотканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози. Проліферативні зміни включають гіперплазію, проліферацію часточок, проток, сполучної тканини, а регресивні процеси – атрофію, фіброз, утворення кіст. «Мастопатія» – поняття, що об'єднує в собі тлумачення ряду дисгормональних доброякісних патологічних процесів у молочної залозі, що характеризуються появою вузлуватих або дифузних ущільнень, болем у молочних залозах (мастодинія), іноді виділеннями із соска [25, 44].

На мастопатію найчастіше хворіють жінки, зайняті інтелектуальною працею, пов'язаною з психологічними навантаженнями, стресами. Вважають, що стан молочних залоз є дзеркало соціального, психічного та фізичного здоров'я жінки [24, 49].

На сьогодні не виявлено жодного чинника ризику, специфічного для мастопатії. Це мультифакторне захворювання, пов'язане як із генетичними факторами, так і з факторами навколишнього середовища. У виникненні і розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз велику роль відіграє стан гіпоталамо-гіпофізарної системи [5, 39].

Порушення нейрогуморальної складової репродуктивного циклу веде до активації проліферативних процесів у гормональнозалежних органах, в тому числі і в тканинах молочних залоз, які є мішенню для стероїдних гормонів яєчників, пролактину, плацентарних гормонів і опосередковано – гормонів інших ендокринних залоз організму [10, 33].

Упродовж останнього десятиріччя відмічається зростання числа доброякісних захворювань молочних залоз (МЗ), в тому числі дифузної фіброзно-кістозної мастопатії, яка діагностується, за даними різних авторів, у 60–80% жінок репродуктивного віку. Будучи органом репродуктивної системи, МЗ відчувають безперервний гормональний вплив протягом всього життя жінки [23, 42].

Зріст і розвиток МЗ – складний процес, який не може відбуватися автономно. Існують складні нейрогуморальні механізми регуляції і висока чутливість тканин МЗ до статевих стероїдів і гіпофізарних пептидів, гормонів і біологічно активних речовин органів інших систем (наднирників, щитоподібної залози, печінки) [11, 54].

Тканини МЗ піддаються такому гормональному впливу: естрогени викликають проліферацію протоків і сполучної тканини МЗ; прогестерон – залозисту трансформацію альвеол; пролактин сприяє розвитку лактоцитів, секретії молока, є основним гормоном, який забезпечує лактацію; гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у морфогенезі і функціональній диференціації епітеліальних клітин МЗ; інсулін діє на клітини МЗ опосередковано, через інші гормональні впливи; кортизон сприяє утворенню рецепторів пролактину в МЗ і стимулює ріст епітеліальних клітин у синергізмі з пролактином [14, 35].

На основі численних досліджень встановлена значна кількість факторів, які сприяють появі і розвитку патології МЗ, до них відносяться: спадковий фактор; вік за 40 років; порушення менструальної і статевої функції; раннє менархе; пізня менопауза; порушення функції яєчників; сексуальні фактори, а також особливості акушерського і гінекологічного анамнезу: невиношування вагітності; аборти (на ранніх термінах вагітності гормональний вплив викликає виражену перебудову МЗ, гіперплазію залозистого компоненту). Штучне переривання вагітності перериває проліферативні процеси в МЗ, у зв'язку з чим гіперплазована тканина піддається зворотному розвитку [1, 12].

Ці регресивні зміни відбуваються нерівномірно, розвиток залоз може набувати патологічного характеру і стати пусковим механізмом для формування дифузних і вузлових мастопатій; пізня перша вагітність; гормональнозалежні захворювання статевих органів; особливості лактації (відсутність, короткий або тривалий період грудного вигодовування). Крім цього: безпосереднє ураження МЗ (травми, мастити); ожиріння (відомо, що при поєднанні ожиріння з діабетом і артеріальною гіпертензією ризик раку МЗ підвищується втриє); тривалий психічний стрес, який призводить до зміни секреторної функції ендокринних залоз; захворювання щитоподібної залози (тиреоїдити, вузловий зоб, автоімунний зоб); порушення функції гепатобіліарної системи (гепатит наявний чи в анамнезі; холангіоліт, гепатохолецистит) [27, 38].

У пацієнок з гінекологічною патологією частота гіперпластичних процесів молочних залоз становить 60–95% [21, 50]. При цьому найбільш часто у хворих з патологією молочних залоз виявляються гіперпластичні процеси внутрішніх статевих органів (міома матки, гіперплазія ендометрію, ендометріоз) [4, 36].

У сучасних умовах жінка зазнає численних впливів зовнішнього середовища, які, безумовно, мають вплив на її внутрішній статус. Патологічні зміни, які виникають в органах різних систем (серцево-судинної, ЦНС, системи травлення, ендокринної) викликають порушення гормональної регуляції внаслідок прямого та опосередкованого впливу [7, 16].

Проведені за останні роки дослідження вказують на спільність патогенезу патології молочних залоз і дисгормональних захворювань органів геніталій. За численними повідомленнями, розвиток міоми матки і мастопатії відбувається одночасно і ймовірність поєднання цих процесів дорівнює 76–87% [18, 51].

Великий резонанс отримали дослідження, присвячені впливу екстрагенітальної патології на виникнення змін органів геніталій і молочних залоз. Роботи останніх років присвячені оцінці ролі численних екзо- і ендогенних факторів в етіопатогенезі гіперпластичних процесів молочних залоз [20, 53].

Беручи до уваги різноманітність факторів, що призводять до розвитку мастопатії, питання терапії останньої залишаються дискусійними. У сучасній літературі немає чіткості в послідовності діагностичних методик, необхідності та етапності лікувальних заходів при веденні пацієнок з гіперпластичними процесами репродуктивних органів. У зв'язку з цим обґрунтовано проведення досліджень, спрямованих на вирішення практичних питань діагностики та лікування передпухлинних процесів органів репродуктивної системи [26, 40].

Відомо, що важлива роль в етіології та патогенезі фіброзно-кістозної мастопатії відводиться

відносній або абсолютній гіперестрогенії і прогестерондефіцитному стану, тобто порушенню співвідношення між естрогенами і прогестероном [25, 43].

Естрогени викликають проліферацію альвеолярного епітелію протоків і строми, а прогестерон протидіє цим процесам, забезпечує диференціювання епітелію і зупинку мітотичної активності. Прогестерон має властивість знижувати експресію рецепторів естрогенів і зменшувати локальний рівень активних естрогенів, обмежуючи стимуляцію проліферації тканин МЗ. Гормональний дисбаланс у тканинах МЗ в бік дефіциту прогестерону супроводжується набряком і гіпертрофією сполучної тканини, а проліферація епітелію протоків призводить до утворення кіст. В генезі розвитку патології МЗ серед гормонів передньої долі гіпофізу особливе місце займає пролактин [9, 46].

Є велика кількість класифікацій мастопатій. У клінічній практиці найчастіше використовують клініко-рентгенологічний варіант класифікації:

1. Дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії: дифузна мастопатія з перевагою кістозного компонента; дифузна мастопатія з перевагою фіброзного компонента; дифузна мастопатія з перевагою залозистого компонента; змішана форма дифузної мастопатії; склерозуючий аденоз.

2. Вузлова форма фіброзно-кістозної мастопатії.

Діагностика захворювань МЗ ґрунтується на огляді, пальпації, мамографії, УЗД, пункції вузлових утворень, підозрілих ділянок і цитологічному дослідженні пунктату. Необхідно підкреслити, що консервативному лікуванню підлягають тільки дифузні форми фіброзно-кістозної мастопатії. Всі вузлові форми підлягають лікуванню у онкологів [25, 55].

Також у розвитку дисгормональних гіперплазій МЗ значна роль відводиться гінекологічним захворюванням. У 97,8% жінок репродуктивного віку з нейроендокринними гінекологічними захворюваннями виявлена патологічна перебудова МЗ [29, 48].

В структурі гінекологічних захворювань на долю гіперплазії ендометрію (ГПЕ) приходить від 15 до 50%. В останні роки відмічається зріст патології ендометрію у жінок всіх вікових груп [21, 45]. Як свідчать дані літератури, провідне значення в етіопатогенезі ГПЕ належить надмірній естрогенній стимуляції в поєднанні з недостатністю прогестерону, гормонально незалежній проліферації, запаленню, зниженому апаптозу, патологічному неоангіогенезу, а також порушенням імунного статусу в ендометрії [19].

У жінок, які мають нерегулярний менструальний цикл переважно по типу олігомєнореї, ураження МЗ відмічається в 64,5% випадків. При гінекологічних захворюваннях, які супроводжуються дисфункціональними матковими кровотечами, ураження МЗ виявляється

в 57,6% випадках. При вторинній амінореї ураження МЗ зустрічається у 43,6% пацієнтів, а серед жінок із склерокістозним ураженням яєчників – у 25% випадках. У хворих на ендометріоз патологічні зміни в МЗ зустрічаються у 76,7% спостереженнях, а у хворих з доброякісними пухлинами яєчників – у 69% випадках [32].

Особливе місце серед гінекологічних захворювань займає міома матки. У жінок репродуктивного віку, які мають міому матки, патологічні зміни в МЗ виявляються у 82% випадках. Це відповідає твердженню Я.В. Бохмана, що міому матки можна розглядати як маркер ризику розвитку патології МЗ, включаючи рак [6]. У жінок з міомою матки в постменопаузі патологія МЗ виявляється у 92% випадках (у тому числі

дифузна фіброзно-кістозна мастопатія – у 66%, фіброаденома – у 8%, рак МЗ – у 18%) [24, 47].

Наведені дані свідчать про необхідність звернення гінекологами особливої уваги на стан МЗ і проведення відповідної патогенетично обґрунтованої терапії як гінекологічних захворювань, так і захворювань МЗ.

ВИСНОВКИ

Із погляду на безліч нез'ясованих закономірностей дисгормональних захворювань жіночої репродуктивної системи – триває пошук нових варіантів поєднання цих захворювань, так як це є запорукою розв'язання проблеми лікування у галузі практичної медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аганезова Н.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины/Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов//Акушерство и гинекология. 2016; 6: 18–25.
2. Алтібаєва Д.М. Діагностичні критерії аденіозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку/Д.М. Алтібаєва//Збірник наукових праць Асоціації акушерів України. 2016; 1 (37): 9–13.
3. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози//Ред. А.Г. Корнацька, Т.Ф. Тарчук, О.Д. Дубенко, Київ, 2017. 271 с.
4. Бенюк В.О. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія/В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Т.Р. Никонюк//Здоровье женщины. 2016; 5: 137–142.
5. Бойчук А.В. Деякі аспекти впливу дисфункції щитоподібної залози на виникнення лейоміоми матки /А.В. Бойчук, Н.О. Існюк//Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 2 (20): 25–30.
6. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии/Я.В. Бохман//Мед. информ. Агентство: М, 2007. 302 с.
7. Вишневский А.С. Гиперпластический синдром в гинекологии/А.С. Вишневский//Монография. – ГЭОТАР-Медиа, 2018. 192 с.
8. Вовк И.Б. Гиперплазия эндометрия: (клиническая лекция)/И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк//Здоровье женщины. 2016; 5: 10–17.
9. Гіперпроліферативний синдром в гінекології та ожиріння/В.К. Кондратюк, І.М. Нікітіна, К.О. Кондратюк, Г.А. Дзюба//Репродуктивная эндокринология. 2016 грудень; 6 (32): 59–62.
10. Григоренко А.Н. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов/А.Н. Григоренко//Репродуктивная эндокринология. 2017; 3 (35): 31–43.
11. Дисгормональні стани репродуктивної системи в жінок після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії з приводу диференційованої карциноми щитоподібної залози/А.М. Кваченюк, Т.М. Кучменко, Ю.М. Божок [та ін.]//Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13 (3): 167–171.
12. Дронова В.Л. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни женщин с патологией эндометрия на фоне миомы матки/В.Л. Дронова, С.М. Корниенко//Медицинские перспективы. 2017; 22 (1): 81–88.
13. Жук Т.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс/Т.В. Жук, С.Д. Яворская, В.В. Востриков//Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (4): 16–22. DOI: 10.14341/omet2017416-22.
14. Каминский В.В. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов как альтернатива хирургическому лечению миомы матки (обзор литературы)/В.В. Каминский, Е.В. Прокопович//Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Юстон, Київ: 2016; 2 (38): 216–224.
15. Канаев Р.А. Патогенетические аспекты нейроэндокриноиммунных нарушений при заболеваниях щитовидной железы/Р.А. Канаев, М.Э. Кудайбергенова МЭ//Научная дискуссия: вопросы медицины. 2016; 2: 62–68.
16. Климов В.С. Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы/В.С. Климов, Л.О. Абатурова, Д.Р. Любимая//Молодой ученый. 2017; 14 (2): 22–25. URL <https://moluch.ru/archive/148/41871/> (дата обращения: 17.06.2017).
17. Кубаидзе Е.Г. Высокие риски соматической патологии у женщин с хроническим эндометритом/Е.Г. Кубаидзе, М.М. Падруль//

Анализ риска здоровью. 2017; 4: 57–65. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.06.

18. Корнієнко С.М. Патологія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку (Діагностика, профілактика та лікування)/С.М. Корнієнко//:автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед.наук: спец. 14.01.01 «Акушерства та гінекологія». Київ, 2017. 40 с.

19. Кудрина Е.А. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция)/Е.А. Кудрина, Д.В. Бабурин//Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 1: 4–10.

20. Макарчук О.М. Комплексне лікування міоми матки у жінок з метаболічними розладами у репродуктивний період/О.М. Макарчук, А.А. Мослем//Здоровье женщины. 2016; 7: 135–7.

21. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом/В.М. Запорожан, Т.В. Татарчук, В.В. Камінський [та ін.]//Репродуктивна ендокринологія. 2015; 4 (24): 3–5.

22. Роль гормональных нарушений в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы/Н.А. Бабаева, Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова [и др.]//Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 1: 76–82.

23. Рустамова М.С. Соматический и гинекологический статус больных женщин с гиперпластическим синдромом/М.С. Рустамова, М.Х. Бадалова, С.М. Сафарова//Sciences of Europe. 2016; 6: 68–71.

24. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология/В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова//МЕ Дпресс-информ: М, 2017. 504 с.

25. Сухарева Е.А. Характеристика онкоэпидемиологических факторов риска заболеланий молочных желез/Е.А. Сухарева, А.Г. Егорова, А.Н. Сомов//Медицинский альманах. 2017; ноябрь 6 (51): 94–8.

26. Хащенко Е.П. Качество жизни во взаимосвязи с сексуальным здоровьем женщин с гинекологическими заболеваниями/Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова, А.В. Баранова//Научная дискуссия: вопросы педагогики и психологии. 2017; 1: 133–141.

27. Шакирова Е.А. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением/Е.А. Шакирова, Н.В. Артымук//Фундаментальная и клиническая медицина. 2016; 1 (1): 20–25.

28. Шурпак С.А. Оценка эффективности комплекса реабилитации репродуктивного

здоровья женщин при гиперпролиферативном синдроме и хроническом эндометрите/С.А. Шурпак//Репродуктивная медицина (Казахстан). 2018; 1 (34): 23–29.

29. Шурпак С.О. Медико-соціальна характеристика жінок з поєднаною доброякісною патологією репродуктивних органів і коморбідними станами/С.О. Шурпак//Сбірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика, 2018; 29 (1): 163–170.

30. Шурпак С.О. Реабілітація репродуктивного здоров'я жінок з поєднаними доброякісними проліферативними захворюваннями репродуктивної системи і коморбідними станами – стратифікація ризиків і диференціація підходів/С.О. Шурпак//East European Science Journal. 2018; 2–3 (31): 46–50.

31. Юзько О.М. Репродуктивне здоров'я жінки: медико-соціальні аспекти/О.М. Юзько//Слово о здоровье. 2016; 6: 6–10.

32. Яроцький М.Є. Особливості перебігу доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом/М.Є. Яроцький, Л.В. Дем'яненко, О.П. Дорога//Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016; 3: 65–75.

33. Bougie O. Real world implications of endometriosis and cardiac risk/O. Bougie//J. Obstet. Gynaecol. Can. 2016; 38 (11): 1065–1067.

34. Casper R. F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills/R.F. Casper//Fertil. Steril. 2017; 107 (3): 533–6.

35. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)/Y.J. Wong, E.B. Gold, W.O. Johnson, J.S. Lee//J. Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016; 101 (1): 123–130.

36. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis /J. Eun, I. Choi, Seong Beom Cho [et al.]//Obstet Gynecol Sci. 2017; 60 (6): 579–586. <https://doi.org/10.5468/2017.60.6.579>.

37. Dunn D. Hypothyroidism in women. Nursing Women's/D. Dunn, C. Turner//Health. 2016; 20 (1): 93–98.

38. Endometriosis and risk of coronary heart disease/F. Mu, J. Rich-Edwards, E.D. Rimm [et al.]//Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2016; 9 (3): 257–64.

39. Endometriosis-associated malignancy, N. Krawczyk, M. Banys-Paluchowski, D. Schmidt [et al.]//Geburtsh. Frauenheilk. 2016; 76 (2): 176–81.

40. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review/E.A. Stewart, C.L. Cookson, R.A. Gandolfo, R. Schulze-Rath//BJOG. 2017; 124 (10): 1501–1512.
41. Goldsammler M. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis/M. Goldsammler, Z. Merhi, T. Buyuk//Reprod Biol Endocrinol. 2018 May 9;16(1):45. doi: 10.1186/s12958-018-0366-6.
42. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum/E.K. Alexander, E.N. Pearce, G.A. Brent GA. [et al.]//Thyroid. 2017; 27 (3): 315–389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
43. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies/S. Cassar, M.L. Misso, W.G. Hopkins [et al.]//Hum Reprod. 2016 Nov; 31 (11): 2619–2631. Epub 2016 Oct 7.
44. Lessey B.A. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis – it is affected: let me show you why/D.A. Lessey, J.J. Kim//Fertil Steril. Article in press DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.031>.
45. Muzii L. Management of endometriomas, L. Muzii, C. Di Tucci, M. Di Felicianantonio//Semin. Reprod. Med. 2017; 35 (1): 25–30.
46. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review/M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas [et al.]//Am J Obstet Gynecol. 2016 Jun; 214 (6): 689.e1-689.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.175.
47. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis/J. Donnez, M.M. Binda, O. Donnez, M.M. Dolmans//Fertil. Steril. 2016; 106 (5): 1011–17.
48. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms/S. Vannuccini, C. Tosti, F. Carmona [et al.]//Reproductive BioMedicine Online 2017. Doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
49. Petraglia F. Uterine fibroid: from pathogenesis to clinical management. Best Practice & Research/F. Petraglia//Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016; 34: 1–2.
50. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis/E. Somigliana, A. Busnelli, L. Benaglia [et al.]//Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 77–80.
51. Reis F.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Best Practice & Research/F.M. Reis, E. Bloise, T.M. Ortiga-Carvalho//Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016; 34: 13–24.
52. Saran S. Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones/S. Saran, B.S. Gupta, R. Philip//Indian J. Endocrinology Metabolism. 2016; 20 (1): 108–113.
53. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas/C. Nezhat, A. Li, S. Abed [et al.]//JLSLS. 2016; 20:e2016.00053.
54. Vanthuyne A. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease/A. Vanthuyne, R. Pittrof//Prescriber. 2016;10 (27): 47–50. <https://doi.org/10.1002/psb.1507>.
55. Women with endometriosis have higher comorbidities: analysis of domestic data in Taiwan /S.W. Teng, H.C. Horng, C.H. Ho. [et al.]//J Chin Med Assoc. 2016; 79: 577–82.

Стаття надійшла до редакції 05.07.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(50\).2021.11](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(50).2021.11)**О. С. Семенцов, В. В. Пономаренко**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**O. S. Sementsov, V. V. Ponomarenko**

Uzhgorod National University

Uzhgorod, Ukraine

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ОЦІНЦІ СТАНУ ТОВСТОГО Й ТОНКОГО КИШЕЧНИКУ

Diagnostic capabilities of magnetic resonance imaging in assessing the state of the large and small intestines

Реферат

Мета дослідження. Показати можливості променевої діагностики нормальної анатомії тонкої й товстої кишки, а також їх патологічних змін шляхом застосування МРТ (Гідро-Мрт).

Матеріали та методи. 30 хворим проведено Гідро-Мрт. Усім хворим зроблена магнітно-резонансна томографія на апараті з індукцією магнітного поля 1,5 Т.

Результати. Було виявлено 32 пацієнти із проявами хвороби Крона у вигляді термінального ілеїту, наявності міжкишкових норицевих ходів, парапроктиту (норицева форма). У 16 пацієнтів було виявлено пухлини товстої кишки, в 1 пацієнта було виявлено рецидив гастроінтестинальної стромальної пухлини тонкої кишки в зоні анастомозу, в 11 пацієнтів не було виявлено патологічних змін.

Висновок. Гідро-Мрт дозволяє діагностувати об'ємні утворення тонкої, товстої кишки й визначати ступінь інвазії стінки кишки й навколишніх тканин. Проведення Гідро-Мрт показано при діагностуванні хвороби Крона й визначенні ступеня активності запального процесу. Дослідження безболісне, променеве навантаження відсутнє. Гідро-Мрт є методикою вибору, при неможливості проведення рентгенологічного дослідження кишечника, неможливості/неінформативності ендоскопічного дослідження тонкої, товстої кишки. Дозволяє візуалізувати усі відділи тонкої й товстої кишки.

Abstract

Purpose of the study. Purpose of the work is to show the possibilities of radiation diagnosis of the normal anatomy of the small and large intestine, as well as their pathological changes through the use of MRI (Hydro-MRI).

Materials and methods. Thirty patients were examined by the method of Hydro-MRI. All patients underwent magnetic resonance imaging on a device with a magnetic induction of 1,5 T. To carry out Hydro-MRI, we used T2-weighted sequences, such as a one-time fast spin echo signal obtained in several planes, STIR sequences in three mutually perpendicular sequences, so that edema wall edema can be estimated with additional diffusion-weighted images.

Results. Twenty patients with the manifestations of Crohn's disease in the form of terminal ileitis, presence of interloper fistulous passages, proctitis (fistulous form) were detected. Colon tumors were detected in 8 patients, recurrence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine in the anastomosis zone was detected in one patient, and no pathological changes were detected in one patient.

Conclusion. Hydro-MRI allows visualizing the mass of the small, large intestine and determining the degree of invasion of the intestinal wall and surrounding tissues. Enterography using magnetic resonance enterography has become the most effective methods for visualizing the small intestine in patients with Crohn's disease and can visualize inflammation of the intramural or proximal small

Ключові слова: гідро-магнітно-резонансна томографія, хвороба Крона, пухлини тонкої, пухлини товстої кишки.

intestine in about 50% of patients with Crohn's disease who have undergone endoscopically normal studies. Hydro-MRI is indicated for Crohn's disease and for determining the degree of inflammatory activity. Recent evidence suggests that cross-section visualization may be useful in determining response to therapy, assessing bowel healing and monitoring disease progression. Also, according to researchers at the Medical Imaging Center, University College London, the quantitative motility of the small intestine is an objective biomarker of endoscopic and histopathological inflammatory activity in Crohn's disease and is comparable to previously confirmed estimates of MRI activity enhanced by gadolinium. The final ileal mobility indicator showed a good correlation with endoscopic and histopathological activity in Crohn's disease. The study is painless, no radiation load. Hydro-MRI is a method of choice, when it is impossible to conduct an X-ray examination of the intestine, the inability/uninformativeness of an endoscopic examination of the small, large intestine. Along with video capsular endoscopy, it allows visualization of all departments of the small and large intestine.

Keywords: Hydro-MRI or hydro-magnetic resonance imaging, Crohn's disease, small bowel and colon tumors.

ВСТУП

На Україні реєструється збільшення кількості пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника (ХВЗК), що характеризується як системними проявами, так і поліморбідним плином. ХВЗК, до яких у наш час відносять неспецифічний виразковий коліт (НЯК) і хворобу Крона (БК), являють собою одну з найбільш серйозних і невіршених проблем у сучасній гастроентерології й колопроктології [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно реєструється понад 500 тисяч випадків онкологічних захворювань товстої кишки (колоректальний рак). Найбільша захворюваність відзначається в США, Канаді, країнах Західної Європи й Росії. Колоректальний рак посідає друге місце в структурі жіночої онкологічної захворюваності, поступаючись лише раку молочної залози, і третє місце в структурі чоловічої захворюваності після раку передміхурової залози й легень [2].

Діагностика захворювань тонкої кишки пов'язана зі значними труднощами. Це обумовлене малою доступністю органа для традиційних рентгенологічних і інструментальних досліджень, мінливістю показників функціонального стану тонкої кишки

Для проведення ендоскопічного дослідження з одночасним проведенням біопсії доступні лише проксимальна частина порожньої й дистальна частина клубової кишки, що має значення

в основному для діагностики рідких форм захворювань тонкої кишки (целиакія, хвороба Уїпла, лімфома, хвороба Крона).

Гідро-Мрт – це метод візуалізації тонкої й товстої кишки за допомогою МРТ. Метод заснований на подвійному контрастуванні стінки кишечника: рідиною в порожнині кишки (що досягається прийманням великої кількості води) й використанням препаратів, що знижують швидкість її усмоктування (манітол, сорбітол і т. ін.), у комбінації із внутрішньовенним контрастуванням, що дозволяє контрастувати стінку кишки (рис. 3). Магнітно-резонансна ентографія й ентоклізіс є важливими методами оцінки стану тонкої кишки, що поєднують гарний контраст м'яких тканин, відсутність радіаційного впливу й повторний збір даних для функціональної оцінки кишечника (рис. 1). Порівняльні дослідження між МРТ і іншими методами візуалізації тонкої кишки для діагностики запальних захворювань часто рідкі, включають відносно невелику кількість досліджень і часто не мають гарного еталонного стандарту. Мета-аналіз методів візуалізації при запальних захворюваннях кишечника показав, що не було значних відмінностей у діагностичній точності між ультразвуком, комп'ютерною томографією, сцинтиграфією і МРТ у діагностиці запальних захворювань кишечника. Отже, доцільно використовувати неінвазивну методику без опромінення (МРТ) для виявлення уражень тонкої кишки в пацієнтів із хворобою Крона. Перевагами

ультразвуку є доступність і низька собівартість, але важливими перевагами МРТ є необмежений огляд, простота порівняння між обстеженнями й поліпшена передача результатів лікареві. Тому МРТ є методом вибору в багатьох лікарнях [3]. Діагностика хвороби Крона й виявлення активності хвороби є основним показанням для МРТ тонкої кишки в більшості центрів. Проведення дослідження показане при візуалізації новоутворень тонкої кишки, міжпетлевих норицевих ходів, ділянок ураження слизової оболонки при хворобі Крона, особливо у випадку поразки термінальних відділів клубової кишки, які неможливо візуалізувати іншими методиками (рис. 2).

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Показати можливості променевої діагностики нормальної анатомії тонкої й товстої кишки, а також їх патологічних змін шляхом застосування МРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт дослідження. За період 2016–2021 роки обстежено 62 пацієнти, з використанням методики Гідро-Мрт на Мрт-апараті з напруженістю магнітного поля 1,5 Тл Echelon, Hitachi у медичному центрі «Юнімед», м. Запоріжжя, Україна. Всі пацієнти підписали поінформовану згоду на проведення дослідження. Було виявлено 34 пацієнта із проявами хвороби Крона у вигляді термінального ілеїту, наявності міжпетлевих норицевих ходів, парапроктиту (норицеві форми). В 16 пацієнтів було виявлено пухлини товстої кишки, в 1 пацієнта було виявлено рецидив гастроінтестинальної стромальної пухлини тонкої кишки в зоні анастомозу, в 11 пацієнтів не було виявлено патологічних змін.

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

Дослідження крові (загальноклінічні, біохімічні й імунологічні дослідження).

До рентгенологічних ознак захворювання тонкої кишки відносять стовщення складок, розширення просвіту кишки, зміна рельєфу слизоватої оболонки, зернистість її поверхні, чергування гіпертонічних і атонічних сегментів, визначення накопичення рідини й газу в петлях тонкої кишки, горизонтальні рівні рідини.

Підготовка до проведення Гідро-Мрт тонкої кишки (Мрт-Ентерографія). За добу до дослідження – висока очисна клізма, або прийняти всередину 3–4 пакетиків «Фортрансу». Увечері напередодні дослідження й у день дослідження (до його проведення) їжа не приймається. За 45–50 хвилин до дослідження в/м «Бускопан» 2 мл. При наявності протипоказань до його застосування – в/м «Дротаверин» 2 мл. За 30–45 хвилин

до дослідження прийняти 1,5–2 літра 2% розчину «Сорбітолу» (переважніше) або 2% розчину «Маннітолу» [1].

Підготовка до МРТ дослідженню тонкої й товстої кишки. Протягом 5 днів необхідно приймати «Еспумізан» (3 капсули на день під час їжі). Протягом п'яти днів випивати 2–3 літри негазованої води. За 5 днів перед дослідженням скасувати приймання їжі, що містить клітковину (підвищує газоутворення в кишечнику): кава, незбиране молоко, міцний чай, пиво, газовані напої. За добу до дослідження – висока очисна клізма, або приймання «Фортрансу». При наявності запорів – щоденне приймання м'яких проносних засобів. Увечері напередодні дослідження й у день дослідження їжа не приймається. Пацієнт повинен мати при собі 1 літр негазованої води (приймається безпосередньо перед обстеженням).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш важливу роль МРТ дослідження відіграє в діагностиці пухлин, лімфогранулематозу й неходжкінської лімфоми тонкої кишки, а також хвороби Крона, туберкульозного ілеотифліту, вузлової лімфоїдної гіперплазії слизової оболонки тонкої кишки при загальному імунодефіциті.

Хвороба Крона – хронічне аутоімунне запальне захворювання кишечнику, що характеризується прогресуючим плином. Гідро-Мрт – відносно нова методика візуалізації, яка передбачає заповнення тонкого кишечнику контрастом, прийнятим per os (рис. 7). Гідро-Мрт дозволяє з великою точністю оцінити ступінь і вагу поразки тонкої кишки при хворобі Крона (рис. 6). Даний метод дозволяє одержати уяву про довжину ураження, наявність екстрамуральних проявів при пенетруючій формі захворювання, а також про ступінь активності запальних змін (рис. 4). А також формування нориць (рис. 5).

Можливості МРТ у діагностиці утворів тонкої й товстої кишки: Визначення границь утвору, ступінь залучення кишкової стінки в патологічний процес. Виявлення відносин патологічного вогнища до сфінктера й м'язам тазового дна. Контроль стану лімфатичних вузлів і судин.

Пухлини тонкої кишки. Рідкі утвори, становлять до 2–3% від загальної кількості гастроінтестинальних пухлин. Клінічні прояви неспецифічні. Найпоширеніші гістологічні типи пухлин: аденокарциноми, лімфоми, карциноїди, гастроінтестинальні стромальні пухлини. Гідро-Мрт єдина неінвазивна методика, що дозволяє визначити розміри, ступінь поширеності процесу в просвіт кишечнику, а також за межі стінки кишки, що дозволяє визначити ступінь інвазії навколишньої клітковини, лімфатичних вузлів, судин (рис. 8).

Рак товстої кишки класифікується за різними параметрами: за характером росту, гістологічній будові пухлини, стадіям розвитку захворювання, ступеню диференціювання. Усі ці розподіли пухлин товстої кишки й класифікації мають практичне значення у виборі тактики лікування рака.

При проведенні Гідро-Мрт, завжди можна оцінити ступінь інвазії стінки кишки, поширення процесу в навколишню клітковину, поширеність процесу, що не завжди представляється можливим зробити при проведенні іригоскопії або ендоскопічного дослідження.

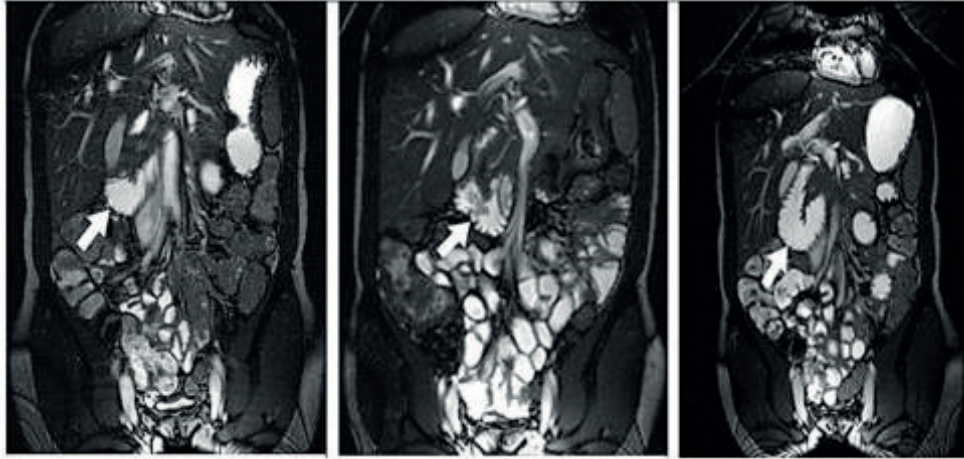


Рис. 1. Вплив контрастного агента на якість зображення. Представлені МРТ-зображення в коронарній проекції з візуалізацією однієї з петель тонкої кишки наповненої контрастним препаратом

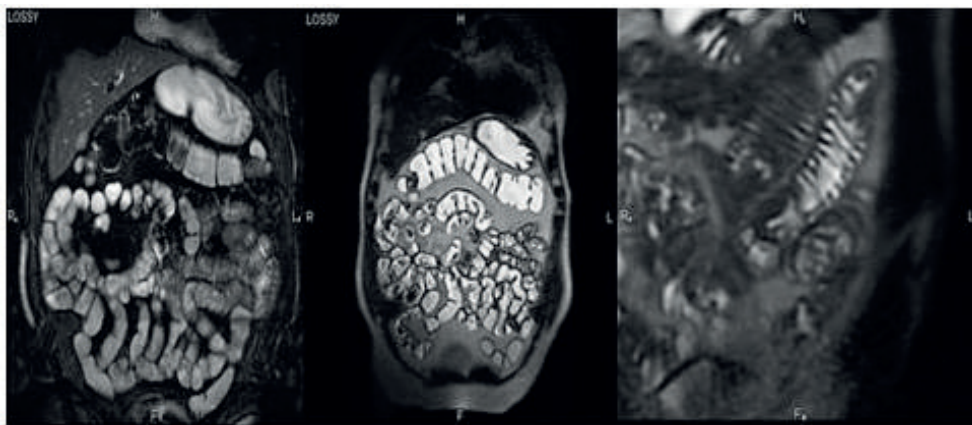


Рис. 2. Гідро-Мрт товстого й тонкого кишківника в коронарній проекції (норма)

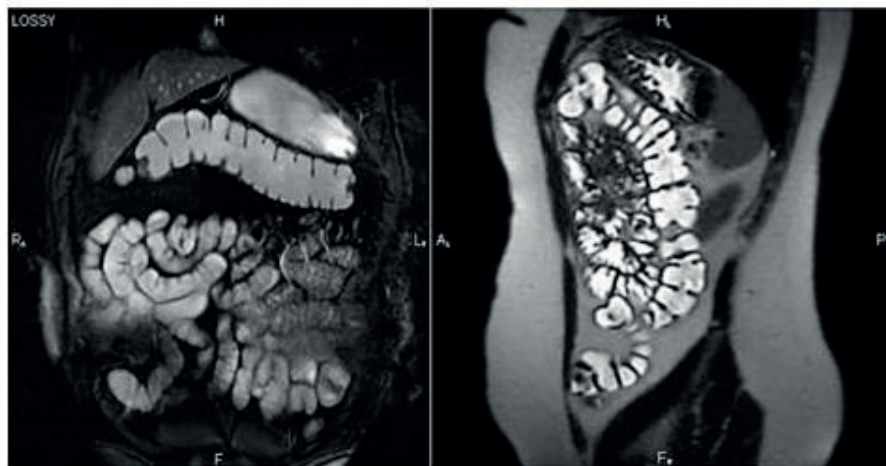


Рис. 3. МРТ товстої та тонкої кишки в коронарній проекції в режимі STIR у сагітальній проекції (режим T2 ВІ). Чітко визначається просвіт кишки. Точно визначається товщина стінок товстого й тонкого кишечника

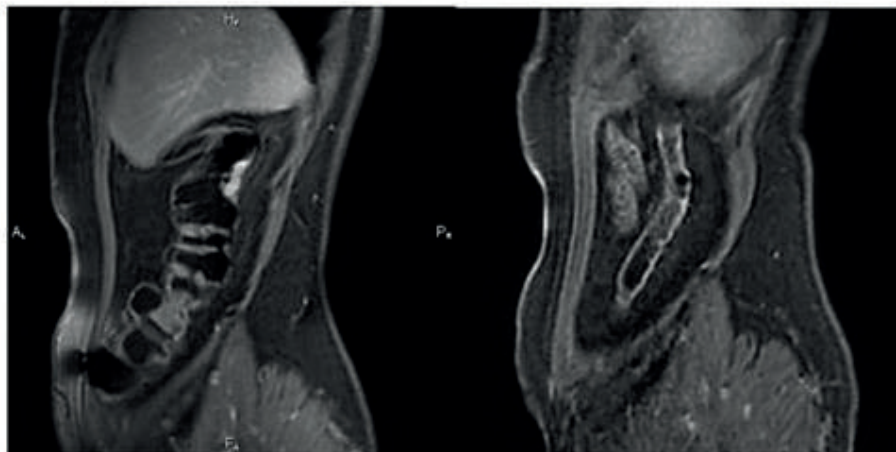


Рис. 4. МРТ зображення попереково-ободочної ділянки товстого кишечника в сагітальній проекції (режим STIR). Чітко визначається обмежена ділянка стовщення слизової оболонки з ознаками активного контрастного посилення, що характерно для активації запального процесу

На другому зображенні в режимі STIR у сагітальній проекції відзначається тотальне патологічне контрастування стінок нисхідної ободочної

ділянки товстого кишечника з ознаками відсутності гаустрації (симптом «садового шланга»).

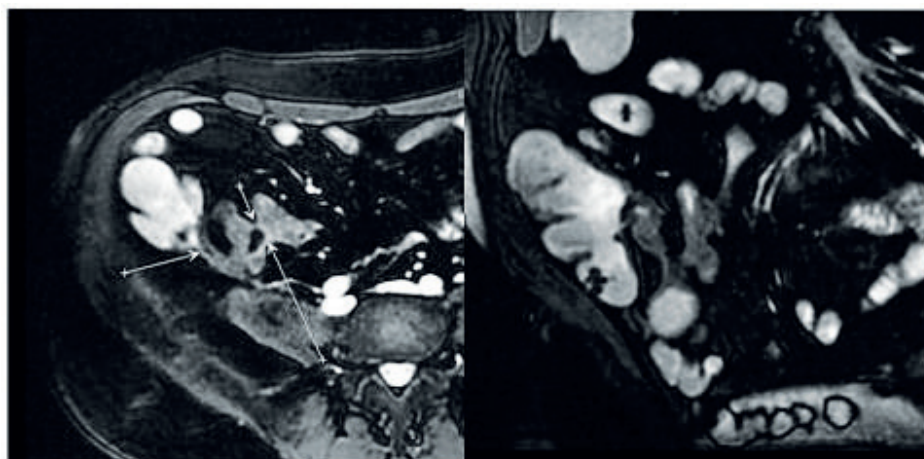


Рис. 5. Межпідтльові фістули клубової кишки. МРТ-зображення в аксіальній проекції (режим T1 Fatsat)

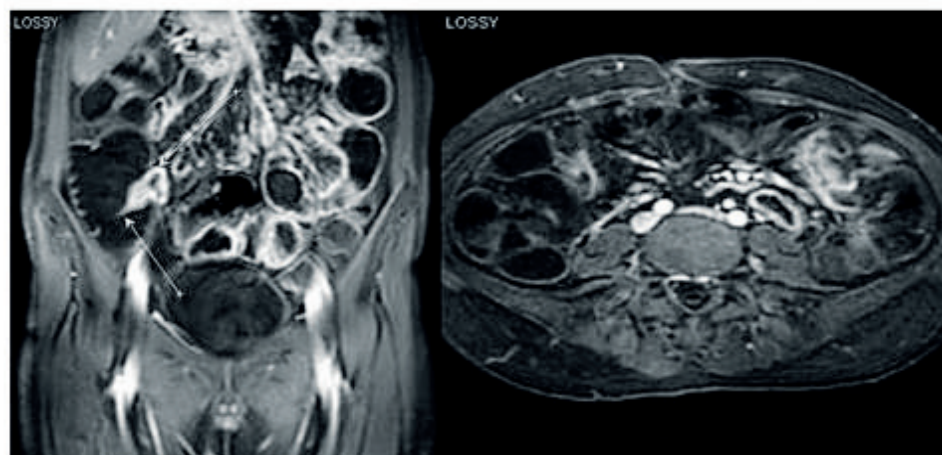


Рис. 6. Ураження худі кишки, термінальних відділів клубової, баугінієвої заслінки з ознаками активного патологічного контрастного посилення стінок. МРТ-зображення в коронарній і аксіальній проекціях (режими T1 і T1 Fatsat)

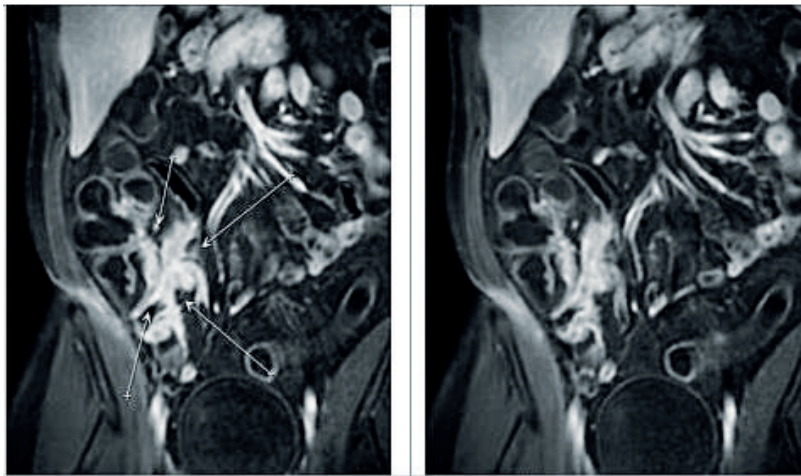


Рис. 7. Зони контрастного посилення сліпої кишки, термінальних відділів клубової кишки. Мрт-зображення в коронарній проекції (режим T1 Fatsat)



Рис. 8. Гідро-Мрт у сагітальній проекції (режимі T2 ВИ). Великий утвір середньоампулярного відділу прямої кишки, змішана ендо-екзофітна форма з ознаками масивної інвазії навколишньої клітковини й задньої стінки сечового міхура

ВИСНОВКИ

Гідро-Мрт дозволяє візуалізувати об'ємні утвори тонкої, товстої кишки й визначати ступінь інвазії стінки кишки й навколишніх тканин. Проведення Гідро-Мрт показано при проведенні хвороби Крона й визначенні ступеня активності запального процесу. Дослідження

безболісне, променеве навантаження відсутнє. Гідро-Мрт є методикою вибору, при неможливості проведення рентгенологічного дослідження кишечнику, неможливості/неінформативності ендоскопічного дослідження тонкої, товстої кишки. Поряд з ендоскопією, дозволяє візуалізувати всі відділи тонкої й товстої кишки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cristiane A. Kuehle¹, Waleed Ajaj, Susanne C. Ladd, Sandra Massing, Joerg Barkhausen¹ and Thomas Hydro-mri of the Small Bowel: Effect of Contrast Volume, Timing of Contrast Administration, and Data Acquisition on Bowel Distention. C. AJR 2006 American Journal of Roentgenology; 13–19.

2. Dorofeev A.E. Epidemiology of Digestive System Diseases/Gastroenterologia, ISSN 2308-2097, Vol. 53, №. 1, 2019; 34–35.

3. Giedre Kavaliauskiene, corresponding author Manon L. W. Ziech, C. Yung Nio, and Jaap Stoker Small bowel MRI in adult patients: not just Crohn's disease—a tutorial.

4. Insights Imaging. 2011 Oct; 2 (5): Published online 2011 Jul 13. doi: 10.1007/s13244-011-0115-2. PMID: PMC3289029 PMID: 23100018; 501–513.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2021

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



ISSN 2072-9367



9 772072 936006 03 >