



№ 3-4 (108)  
2018

ISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

# УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



Засновник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Періодичність виходу  
4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.

Галузі наук: медичні, фармацевтичні.  
(наказ МОН України 09.03.2016 № 241)

Реєстраційне свідоцтво  
КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано  
Вченою Радою  
НМУ імені О.О. Богомольця  
(протокол № 11  
від 30 березня 2017 р.)  
Усі права стосовно опублікованих статей залишено за редакцією.

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

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

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

[www.mmj.com.ua](http://www.mmj.com.ua)  
E-mail: [usmj@nmu.ua](mailto:usmj@nmu.ua)

© Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2018  
[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)

Видавець  
ТОВ "Видавництво "КІМ"  
Свідоцтво ДК № 2888  
від 03.07.2007 р.

Підписано до друку  
14.09.2018 р.  
Формат 60x84/8  
Друк офсетний.  
Папір офсетний  
Тираж 500. Зам. № 026-18.

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

**Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory**

**Видання індексується CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

**Номер перевірено StrikePlagiarism**

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**Голова редакційної колегії – д.мед.н., професор Кучин Ю.Л.**

**Члени редакційної колегії: Бардов В.Г., Благая А.В., Борисенко А.В., Бур'янов О.А., Бутенко Г.М., Васильєва І.В., Вельчинська О.В., Венціківський Б.М., Володій М.О., Волосовець О.П., Голубовська О.А., Грузєва Т.С., Давтян Л.Л., Долинна О.В., Дронов О.І., Дубров С.О., Захараи М.П., Іоффе О.Ю., Канюра О.А., Карвацький І.М., Колеснікова І.П., Короленко В.В., Крамарьов С.О., Кремень В.Г., Косяченко К.Л., Курченко А.І., Лазоришинець В.В., Майданник В.Г., Максименко С.Д., Маланчук В.О., Мельник В.С., Медведєв В.В., Михайличенко Б.В., Міхньов В.А., Мороз В.М., Науменко О.М., Натрус Л.В., Неспрядько В.П., Нетяженко В.З., Ніженковська І.В., Омельчук С.Т., Парій В.Д., Петренко В.І., Редькіна О.А., Романенко О.В., Свіницький А.С., Скрипник І.Л., Скрипник Р.Л., Сокурєнко Л.М., Степаненко В.І., Стучинська Н.В., Сусь Б.А., Тарасюк Т.В., Ткаченко М.М., Тяжка О.В., Фомін П.Д., Хайтович В.М., Хоменко Л.О., Цимбалюк В.І., Цуркан О.О., Чайковський Ю.Б., Чалий О.В., Чекман І.С., Черкасов В.Г., Чешук В.Є., Широбоков В.П., Яворовський О.П., Яременко О.Б., Chorostowska-Wynimko Joanna (Польща), Freitas Jr. Robert A. (США), Kowalski Janusz (Польща), Torello Lotti (Італія), Tsankov Nikolai (Болгарія).**

**Головний редактор: доцент Павловський С.А.**

**Відповідальний секретар: Ніколасенко С.І.**

ISSN 1996-353X

Ministry of Health of Ukraine  
Bogomolets National Medical University



THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

# UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

№ 3-4 (108)  
2018

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

*Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory*

*Journal's indexing: CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar,  
Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals  
Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC*

## EDITORIAL BOARD

**Chairman Of The Editorial Board: *Professor Iurii Kuchyn, MD, DSc***

*V.H. Bardov, A.V. Blagaia, A.V. Borysenko, O.A. Burianov, G.M. Butenko,  
Yu.B. Chaikovskiy, O.V. Chalvi, I.S. Chekman, V.G. Cherkasov, V.Ye. Cheshuk,  
L.L. Davtian, O.V. Dolynna, O.I. Dronov, S.O. Dubrov, P.D. Fomin, Robert A.  
Freitas Jr. (USA), O.A. Golubovska, T.S. Gruzeva, O.Yu. Ioffe, I.M. Karvatsky,  
M.V. Khaitovych, O.A. Kaniura, L.O. Khomenko, I.P. Kolesnikova, V.V. Korolenko,  
K. L. Kosyachenko, Kowalski Janusz (Poland), S.O. Kramarov, V.H. Kremen,  
A.I. Kurchenko, V.V. Lazoryshynets, Lotti Torello (Italy), V.H. Maidannyk,  
S.D. Maksymenko, V.O. Malanchuk, V.V. Miedvediev, V.S. Melnyk, V.A. Mikhnov,  
V.M. Moroz, B.V. Mykhailychenko, O.M. Naumenko, L.V. Natrus, V.P. Nespriadko,  
V.Z. Netiazhenko, I.V. Nizhenkovska, S.T. Omelchuk, V.D. Parij, V.I. Petrenko,  
O.A. Redkina, O.V. Romanenko, V.P. Shyrobokov, I.L. Skrypnyk, R.L. Skrypnyk,  
L.M. Sokurenko, V.I. Stepanenko, N.V. Stuchynska, B.A. Sus, A.S. Svintsitsky,  
T.V. Tarasiuk, O.V. Tiazhka, M.M. Tkachenko, Nikolai Tsankov (Bulgaria),  
V.I. Tsymbaliuk, O.O. Tsyrcan, I.V. Vasylieva, O.V. Velchynska, B.M. Ventskiyskiy,  
M.O. Volodii, O.P. Volosovets, Joanna Chorostowska-Wynimko (Poland),  
O.B. Yaremenko, O.P. Yavorovskiy, M.P. Zakharash.*

**Editor in Chief: *assoc. prof. Serhii Pavlovskiy, MD, PhD***

**Executive Secretary: *Sofiia Nikolaienko***

Founder – Bogomolets  
National Medical University  
Ministry of Health  
of Ukraine

Publication frequency –  
4 times a year.  
The Journal is included in  
the list of professional  
publications in Medical and  
pharmaceutical Sciences  
(order MES Ukraine  
09.03.2016 № 241)  
Registration Certificate  
KB № 17028-5798ПР.

Recommended by the  
Academic Council of the  
Bogomolets National Medical  
University, Kyiv  
(protocol № 11  
of Mart 30, 2017)

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

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

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

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

[www.mmj.com.ua](http://www.mmj.com.ua)  
E-mail: [usmyj@nmu.ua](mailto:usmyj@nmu.ua)

© Bogomolets National  
Medical University, 2018  
[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)

**Publisher**  
"KIM" Publishing house" Ltd.  
Certificate ДК № 2888  
from 03.07.2007

Signed in print on 14.09.2018  
Format 60x84/8 Offset print.  
Offset paper.  
Circulation: 500.  
Order № 026-18.

## **Шановні молоді вчені та студенти!**

Від імені адміністрації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця висловлюю вам повагу та щирі вітання!

Шлях становлення компетентного лікаря полягає у багаторічній тривалій роботі та навчанні, котре розпочинається з першого вашого дня за студентською партою і триває протягом всього періоду професійної діяльності лікаря. На цьому шляху наука стає потужним двигуном стрімкого розвитку, а також фактором додаткової мотивації завжди бажати досконалого знання своєї галузі. Лише наукова робота може подарувати вітальну необхідність доказового підходу у діагностиці і лікуванні, а також розуміння динамічності появи нових стандартів надання медичної допомоги. Розділення практичної лікарської роботи та пошукової діяльності загрожує втратою усвідомлення важливості безперервного професійного розвитку, і лише синергія цих двох процесів є запорукою успіху.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця докладає значних зусиль для захоплення студентів до наукової роботи із перших років навчання. Водночас, десятки кафедр університету забезпечують високоякісну підготовку аспірантів, чії дослідження останніх років стають частиною міжнародного наукового здобутку. Результати цієї кропіткої роботи бачать світ на сторінках Українського науково-медичного молодіжного журналу, будучи логічним та успішним завершенням наукового пошуку.

Шановні автори, бажаю вам не зупинятися на досягнутому та завжди рухатися вперед!

**З повагою,**

**Перший проректор з науково-педагогічної  
роботи та післядипломної освіти, д.мед.н.,  
професор**

**Ю.Л. Кучин**

### **Dear young scientists and students!**

I express my profound respect for you and sincere congratulations on behalf of the administration of the Bogomolets National Medical University!

The path to become competent doctor is a long-term work and training that starts from its first day at the student's desk and lasts for the entire period of professional activity of a doctor. Along the way, science becomes a powerful engine of rapid development, as well as factor of additional motivation to desire to obtain perfect knowledge in your field. Only a scientific work can provide the vital need of evidence-based approach to diagnosis and treatment, as well as an understanding of the dynamic changes of new standards in medical care provision. Division of practical medical work and research activity threatens the loss of importance of continuous professional development. Synergy of these two processes is the only way to achieve success.

Bogomolets National Medical University is making significant efforts to encourage students to scientific work from their first years of education. At the same time, dozens of university departments provide high-quality postgraduate training for postgraduate students, whose researches have become a part of international scientific achievement in recent years. The successful results of this painstaking work are represented on the pages of Ukrainian Scientific Medical Youth Journal.

Dear researches, do not stop achieving your goals and keep moving forward!

**Yours sincerely,**

**First vice-rector for academic work and  
postgraduate education, professor**

**Iurii Kuchyn**

## **Дорогі друзі!**

Щиро вітаю вас із виходом чергового, вже останнього у 2018 році, випуску «Українського науково-медичного молодіжного журналу», котрий протягом багатьох років є флагманом молодіжної медичної науки України. Цей випуск зібрав відмінний доробок досліджень із клінічної та фундаментальної медицини, котрий є результатом кропіткої роботи молодих вчених, аспірантів та студентів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та представників інших вітчизняних освітніх і наукових установ.

Наука є тим фактором, що єднає довкола різних актуальних проблем сучасності тисячі дослідників зі всього світу. Завдяки цьому утворюється унікальне середовище для професійного зростання та розвитку як лікаря і особистості. Розумійте ті можливості, які відкриває перед вами робота у науковій галузі, та активно використовуйте їх для розбудови медицини.

Лишаючи позаду 2018 рік, ми розпочинаємо літопис нового етапу нашого життя. Щиро бажаю всім творчого натхнення та нових досягнень у наступному році. Здоров'я та благополуччя вам та вашим родинам!

**З повагою,**

**Проректор з науково-педагогічної роботи,  
міжнародних зв'язків та аспірантури,  
професор**

**Р.Л. Скрипник**

**Dear friends!**

I sincerely congratulate you on the release of regular issue of the Ukrainian Scientific and Medical Youth Journal, which is already the last one in 2018. It has been the flagship of the youth medical science of Ukraine for many years. This publication has collected a great deal of research on clinical and fundamental medicine, which is the result of meticulous work of young scientists, postgraduates and students of Bogomolets National Medical University and representatives of other national educational and scientific institutions.

Science is a factor that unites thousands of researchers from all over the world around the current pressing issues. This creates a unique environment for professional growth and development both for doctor and for personality. Understand the opportunities that science offers to you and actively use them for the development of medicine.

Leaving behind 2018, we begin the chronicle of a new phase in our lives. I sincerely wish you creative inspiration and new achievements next year. Health and well-being for you and your families!

**Sincerely,**

**Vice-rector for academic work, international affairs  
and PhD-training, professor**

**Rimma Skrypnyk**

## **Дорогі автори та читачі!**

Радо вітаю вас на сторінках Українського науково-медичного молодіжного журналу! Перегортаючи аркуші нашого видання, чия історія налічує вже п'ятнадцять років, ви маєте змогу простежити становлення української медичної та фармацевтичної науки. З перших років студентської лави та до періоду становлення вас, як науковців, Український науково-медичний молодіжний журнал надає унікальні можливості для вашого наукового та особистісного розвитку. Наша мета: за збереження якості та престижності видання, зробити доступним для кожного молодого вченого оприлюднення результатів своїх досліджень, і, як наслідок, заявити про себе на світовій арені.

Стоячи на порозі нового, 2019 року, редакція журналу готує багато нововведень, що допоможуть нашим авторам стати частиною єдиного наукового процесу, а результати їхніх робіт – доступними світовому загалу колег. Незмінним лишається одне – наша політика відкритості та автороцентризму, яка спрямована на максимальне залучення студентів до наукової діяльності, а молодих вчених – до успішної реалізації поставлених задач.

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу щиро вітає із прийдешніми святами та бажає натхнення і наснаги у Новому році! До наступний зустрічей на сторінках видання!

**З повагою,**

**Головний редактор,  
Начальник науково-дослідної частини  
НМУ імені О.О. Богомольця, к.мед.н.**

**С.А. Павловський**

## **Dear authors and readers!**

I welcome you on the pages of Ukrainian Scientific Medical Youth Journal!

Turning the pages of our journal, whose history extends back for fifteen years, you can trace the establishment of Ukrainian medical and pharmaceutical science. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal provides you with unique opportunities for your scientific and personal development from the first student's years up to the moment when you become authoritative scholar. Our goal is to save a quality and prestige of journal; to make the publication of the research results accessible to every young scientist and, consequently, to assert themselves on the world stage.

The editorial board of the journal prepares many innovations up to 2019 that will help our authors to become a part of a unique scientific process. These innovations will make the results of authors work available to the world community. One thing remains unchanged – our policy of openness and autocraticism, which aims at maximum involvement of students in scientific activities, and young scientists - in the successful implementation of their tasks.

The editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal sincerely congratulates you with future holidays and wishes inspiration in the New Year!

See you next time on the pages of our journal!

**Best regards,**

**Editor in chief of Ukrainian Scientific  
Medical Youth Journal, the Head of department  
for research and development**

**Serhii Pavlovskyi, PhD**



## CONTENTS / ЗМІСТ

Сторінки / Pages

<i>Шевченко Т.А., Майданник В.Г.</i> ПАРАМЕТРИ ОКИСНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦД 1 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА УСКЛАДНЕНЬ	<i>Maidannyk V.G., Shevchenko T.</i> PARAMETERS OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES DEPENDING ON DURATION OF THE DISEASE AND COMPLICATIONS	11
<i>Науменко А.М., Деева Ю.В., Резмак М.</i> СОДЕРЖАНИЕ ММР-9 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, СЛЮНЕ, ТКАНЯХ У ПАЦИЕНТОВ С КИСТОЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ	<i>O. Naumenko, J. Deeva, M. Rezmac</i> CONTENT OF MMP-9 IN SERUM, SALIVA, TISSUES IN PATIENTS WITH CYST OF THE MAXILLARY SINUS	17
<i>Колосович А.І., Сидоренко Р.А., Циганок А.М.</i> МІНІІНВАЗИВНІ (ПУНКЦІЙНО-ДРЕНУЮЧІ) ЕХО-КОНТРОЛЬОВАНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ	<i>Kolosovych A.I., Sydorenko R.A., Tsyganok A.M.</i> MINI-INVASIVE (PUNCTURE-DRAINING) ECHO-CONTROLLED INTERVENTIONS IN THE PATHOLOGY OF THE ABDOMINAL CAVITY	21
<i>Белікова Ю.О.</i> РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ ТАУРИН/АЛАНІН ЯК ПРЕДИКТОРА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПОСТІНФАРКТНИХ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	<i>Belikova J.</i> THE ROLE OF THE RATIO OF TAURIN / ALANIN AS A PREDICTOR OF THE EFFICIENCY OF MEDICAMENTOUS CORRECTION OF CARDIAC RHYTHM DISORDERS IN POSTINFARCT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS	25
<i>Удван М.В., Кобыляк Н.М., Комісаренко Ю.І.</i> РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D3 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ	<i>Udwan M.B., Kobylak N.M., Komisarenko Y.I.</i> THE LEVEL OF VITAMIN D3 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON THE PRESENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	29
<i>Гур'єв С.О., Лисун Д.М., Кушнір В.А., Кураченко І.П.</i> АМПУТАЦІЇ КІНЦІВОК В НАСЛІДОК СУЧАСНИХ БОЙОВИХ ДІЙ, КЛІНІКО – АНАТОМІЧНИЙ АСПЕКТ	<i>Guriev S. O., Lysun D.N., Kushnir V. A., Kurachenko I.P.</i> AMPUTATION OF EXTREMITIES DUE TO MODERN COMBAT OPERATIONS, CLINICAL ANATOMICAL ASPECT	34
<i>Яковлев П., Ніколаєнко С., Зохнюк Н., Пасічніков С.</i> РІДКІСНЕ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ НЕФРОН-ЗБЕРІГАЮЧОГО ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У КОМПЛЕКСІ З РТЗА У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ НИРКИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	<i>Yakovlev P., Nikolaienko S., Zokhnyuk N., Pasiechnikov S.</i> RARE COMPLICAIION AFTER NEPHRON-SPARING SURGERY IN COMPLEX RT3A KIDNEY CANCER PATIENTS: A CASE REPORT	38
<i>Нікуліна Л.М.</i> ВПЛИВ ПОДВІЙНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТФОРМІНУ ТА САКСАГЛІПТИНУ, НА ДОСЯГНЕННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ	<i>Nikulina Liliia</i> EFFECT OF DOUBLE HYPOGLYCEMIC THERAPY WITH METFORMIN AND SAXAGLIPTIN, ON ACHIEVEMENT OF GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ADJUVANT OBESITY	42

## CONTENTS / ЗМІСТ

- Ліходієвський В., Корсак А., Олефір С., Забіла А., Буковська М., Турій М., Климовська А.*  
ВІДДАЛЕНІ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ГІСТОЛОГІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ВІДНОВЛЕННЯ ТРАВМОВАНОГО ПЕРИФЕРІЙНОГО НЕРВА ЩУРА ПІСЛЯ ТЯЖКОГО ПОШКОДЖЕННЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НИТКОПОДІБНИХ МІКРОКРИСТАЛІВ КРЕМНІЮ 48
- Likhodiievskiy V.V., Korsak A.V., Olefir S.S., Zabila A.O., Bukovska M.R., Turiy M.V., Klimovska A.I.*  
LONG-TERM FUNCTIONAL AND HISTOLOGICAL OUTCOMES OF RAT'S SCIATIC NERVE RECOVERY AFTER SEVERE INJURY AND EXPERIMENTAL TREATMENT WITH SILICON MICROWIRES
- Герасименко С.В., Благая А.В. Зінченко Т.І.*  
ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВЛИВУ НИЗЬКОВУГЛЕВОДНОГО ХАРЧУВАННЯ НА ХАРЧОВИЙ СТАТУС СТУДЕНТА 55
- Herasymenko S.V., Blagaia A.V., Zinchenko T.I.*  
HYGIENIC ASSESSMENT OF LOW-CARBOHYDRATE DIET'S INFLUENCE ON THE NUTRITIONAL STATUS OF THE STUDENT
- Дубовик В.Ю., Кондратюк В.Е.*  
ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 60
- Dubovyk V., Kondratiuk V.E.*  
FEATURES OF HEART LESION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (LITERATURE REVIEW)
- Берзінь О.В., Кондратюк В.Є.*  
КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ ПОДАГРІ 66
- Kondratiuk V. Ye., Berzin O.V.*  
CARDIOVASCULAR DISEASES AT GOUT
- Онищук Л.В.*  
ВПЛИВ ПОТЕНЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА ПРОТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ТКАНИНИ ПІХВИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ВАГІНІТОМ 71
- Onyshchuk L.V.*  
EFFECT OF POTENTIAL MEDICINAL PRODUCT ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY ON THE FATTY-ACIDIC COMPOSITION OF THE VAGINE TISSUE AND BLOOD SERUM OF RATS WITH EXPERIMENTAL VAGINITIS
- Гур'єв С.О., Яровий Д.М.*  
КЛІНІКО-РЕЗУЛЬТАТИВНІ РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ ІНВАЛІДНОСТІ СЕРЕД ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНИХ ПРИГОД 76
- Guryev S.O., Yaroviy D.M.*  
CLINICAL AND EFFECTIVE RISKS OF DISABILITY AMONG VICTIMS OF ROAD TRAFFIC ACCIDENTS
- Жеребак Н.М.*  
ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМИ ГАСТРИТАМИ 80
- Zherebak N.M.*  
METHODS OF PREVENTION OF EARLY GESTATION COMPLICATIONS IN WOMEN WITH CHRONIC GASTRITIS

## ПАРАМЕТРИ ОКИСНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦД 1 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА УСКЛАДНЕНЬ

Шевченко Т.А., Майданник В.Г.

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

**Резюме:** Збільшення кількості ендокринної патології в наш час найбільше пов'язане з поширеністю цукрового діабету, який є однією з медико-соціальною проблемою сучасного суспільства. За даними міжнародної діабетичної федерації (IDF) у 2015 р. близько 415 мільйонів населення у світі страждає від цукрового діабету (ЦД).

**Метою** нашої роботи є вивчення параметрів окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу в залежності від тривалості захворювання та пізніх ускладнень ЦД 1 типу

**Методи та матеріали.** Обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу віком  $13,59 \pm 1,04$  р., із них 42 дівчинки та 48 хлопчиків, із тривалістю захворювання  $4,68 \pm 3,49$  р. Всі діти проходили лікування в ендокринологічному відділенні в ДКЛ №6, м. Києва. У обстежених нами дітей вивчали показники окисного гомеостазу, а саме – продукти ПОЛ – МДА визначали за методикою Стальної І.Д., антиоксидантної системи – СОД визначали за методикою Сироти Т.В., каталазу за методикою Королюка М.А., та відновного глутатіону – за методикою Гімерха Ф.І. Дослідження проводились в НДІ експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця.

**Результат.** Нами була виявлена достовірна залежність рівня малонового діальдегіду від тривалості цукрового діабету 1 типу. Рівень малонового діальдегіду збільшувався із збільшенням тривалості ЦД 1 типу. Рівень СОД перші роки захворювання підвищувався, але на 5 рік захворювання знижувався. Рівень каталази та глутатіону із збільшенням тривалості зменшується. Що свідчить про виснаження АОС та підтримання показників ОС на високому рівні.

Достовірної залежності від наявності пізніх ускладнень та рівнем показників окисного гомеостазу нами виявлено не було

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, окисний гомеостаз, оксидативний стрес, антиоксидантна система

**Вступ.** Збільшення кількості ендокринної патології в наш час найбільше пов'язане з поширеністю цукрового діабету, який є однією з медико-соціальною проблемою сучасного суспільства. За даними міжнародної діабетичної федерації (IDF) у 2015 р. близько 415 мільйонів населення у світі страждає від цукрового діабету (ЦД). Прогнозується, що до 2040 року ця цифра підвищиться до 642 мільйонів. Число дітей хворих на ЦД 1 типу становить 542 тис., а річний приріст вперше виявлених випадків – 86 тис. [17]. Всесвітня організація охорони здоров'я проголосила ЦД глобальною епідемією неінфекційного характеру.

ЦД відносять до захворювань з порушенням вільнорадикальних процесів в організмі [29]. Внаслідок дисбалансу продукції вільних радикалів та ослаблення антиоксидантного захисту розвивається оксидативний стрес (ОС), що призводить до деструкції на клітинному, тканинному і організменому рівнях [4]. Окрім ЦД, ОС є однією із причин розвитку багатьох захворювань, у зв'язку із інтенсивним виробленням продуктів вільнорадикальних процесів та послабленням функцій анти-

оксидантної системи (АОС) [8]. ОС сприяє виникненню багатьох патологічних станів і захворювань, таких як рак, неврологічні розлади, атеросклероз, гіпертонія, ішемії/перфузії, цукровий діабет, гострий респіраторний дистрес-синдром, ідіопатичний легенеий фіброз, хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальна астма [15].

Формування і розвиток ОС при ЦД обумовлено рядом механізмів:

- зниженням активності АОС в організмі;
- підвищенням вмістом реактивних оксидантів, що утворилися під час окислення як самих вуглеводів, так і вуглеводів, що зв'язані з різними білками, а також у результаті аутоокислення жирних кислот в тригліциридах, фосфоліпідах та ефірах холестерину;
- порушенням ферментів поліолового обміну глюкози, мітохондріального окислення, обміну простагландинів і лейкотрієнів та зниженням активності гліюксалази;
- порушенням концентрації або обміну глутатіону та іонів деяких металів.

Вплив ОС простежується на різних етапах розвитку ЦД: секреторної дисфункції та аутоімунної деструкції в-клітин, інсулінорезистентності периферичних тканин, пошкодження ендотеліоцитів і нейронів, що призводять до розвитку діабетичних ангіопатій і невропатії [19,24]. Оксидативний стрес збільшується при ЦД внаслідок гіперпродукції вільних радикалів кисню і дефіциті АОС. Вільні радикали утворюються при ЦД непропорційно окисленню глюкози, неферментативного глікозилювання білків, а також подальшої окисної деструкції глікованих білків, внаслідок чого, порушуються процеси обміну ліпідів, білків, вуглеводів, пошкоджується ДНК з подальшим розвитком патогенетичних процесів, таких як, зміни метаболічної активності клітин, старіння, апоптоз клітини [23].

Ішемія і гіпоксія тканин, які спостерігаються при ЦД, є додатковими факторами, що сприяють підвищеному утворенню кількості реактивних оксидантів в різних органах і тканинах [10]. Встановлений вплив оксидативного стресу при ЦД 1 типу на посилення вільнорадикальних процесів та накопичення значної кількості активних форм кисню, які ініціюють трансформацію захисних властивостей NO у цитотоксичні [18].

При ЦД одночасно із гіперпродукцією вільних радикалів відбувається виснаження системи антиоксидантного захисту [13]. Якщо в дебюті ЦД активність антиоксидантних ферментів дещо знижена, то при тривалому перебігу захворювання у хворих різко погіршуються антиоксидантні властивості крові і значно активуються процеси ПОЛ [12]. До основних ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист, відносяться: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза і глутатіонпероксидаза. За їх допомогою організм людини зв'язує і розщеплює молекули до перекису водню і молекулярного кисню. Таким чином, оксидативний стрес при цукровому діабеті є замкнутим порочним колом у зв'язку із збільшенням джерел утворення вільних радикалів, потенціюванням механізму їх токсичної дії та зміною активності антиоксидантної системи, що веде до пошкодження тканин [22].

Отже, результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що оксидативний стрес відіграє важливу роль в патогенезі і розвитку ускладнень ЦД 1 типу [25,28]. Проте, точний механізм, за допомогою якого оксидативний стрес може сприяти і прискорити розвиток ускладнень при ЦД вивчений лише частково і потребує подальшого дослідження. З'ясування особливостей функціонування системи антиоксидантного захисту та NO-залежних сигнальних шляхів дозволить розширити наші уявлення про механізми виникнення і розвитку ангіопатій за умов ЦД 1 типу.

Ускладнення, що розвиваються при цукровому діабеті розподіляють на дві групи: а) метаболічні гострі – короткострокові і включають гіпоглікемію, кетоацидоз і гіперосмолярні без кетонів коми; б) системні пізні: ретинопатія, що проявляється порушенням зору, сліпоту; нефропатія – недостатністю нирок і гіпертензією; нейропатія, проявами якої може бути біль, парестезії, м'язова слабкість і вегетативна дисфункція та макросу-

динні захворювання – серцево-судинні захворювання, захворювання периферичних судин, інсульт [27]. В дитячому та підлітковому віці клінічні прояви судинних ускладнень, що пов'язані з ЦД, зустрічаються нечасто. Проте, ранні функціональні і структурні зміни можуть з'являтися через кілька років від початку захворювання. Дитинство і юність – це періоди, протягом якого організм дитини інтенсивно росте і розвивається, і лікування розпочате в цей час може запобігти або затримати початок і прогресування ускладнень надалі у дорослому житті [9].

**Мета роботи:** вивчення параметрів окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу в залежності від тривалості захворювання та пізніх ускладнень ЦД 1 типу

**Методи та матеріали:** Нами обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу віком  $13,59 \pm 1,04$  р., із них 42 дівчинки та 48 хлопчиків, із тривалістю захворювання  $4,68 \pm 3,49$  р. Всі діти проходили лікування в ендокринологічному відділенні в ДКЛ №6, м. Києва. Всім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження, відповідно протоколу ведення хворих з цукровим діабетом 1 типу [6,7]. Діти в залежності від тривалості захворювання нами були розподілені на 3 групи. В результаті обстеження було виявлено, що серед обстежених нами дітей 26 (28,9%) дитини не мали ускладнень ЦД 1 типу, а 64 дитини (71,1%) мали ускладнення ЦД 1 типу. Так, у 9 (14%) дітей спостерігався кетоацидоз; у 18 (28%) дітей – діабетичний гепатоз, у 41 (64,1%) дитини – діабетична невропатія, у 12 (18,8%) дітей – діабетична нефропатія, у 38 (59,4%) дітей – ліподистрофія, у 6 (9,4%) дітей – діабетична ангіопатія, у 1 (16%) дитини – синдром Нобеккура.

Діти, хворі на ЦД 1 типу були розподілені на групи в залежності від тривалості захворювання. До I групи увійшли діти, які хворіють на ЦД 1 типу менше 1 року, до II групи – із тривалістю хвороби від 1 року до 5 років. III групу склали діти із тривалістю хвороби більше 5 років.

При визначенні рівня HbA1c у дітей, хворих на ЦД 1 типу виявили, що у 12 (13,3%) дітей рівень HbA1c становив нижче або дорівнював 7,5%; у 31 (34,5%) дитини HbA1c складав від 7,6 до 9,0% та у 47 (52,2%) дітей рівень HbA1c був вище 9,1%. Згідно з міжнародними критеріями компенсації вуглеводного обміну [25] рівень HbA1c нижчий за 7,5% відповідає оптимальному глікемічному контролю ЦД 1 типу; показник HbA1c від 7,5 до 9% – субоптимальний глікемічний контроль хвороби; показник HbA1c вище 9% – глікемічний контроль з високим ризиком для життя. У дітей було визначено глікемічний контроль залежності від тривалості ЦД 1 типу [23,24], дані представлені в Табл.1

Ми вивчали показники окисного гомеостазу, а саме – продукти ПОЛ – МДА визначали за методикою Стальної І.Д., антиоксидантної системи – СОД визначали за методикою Сироти Т.В., каталазу за методикою Королюка М.А., та відновного глутатіону – за методикою Гімерха Ф.І. Дослідження проводились в НДІ експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця. Група контролю включала 20 практично здорових дітей відповідного віку.

Таблиця 1

## Розподіл дітей за тривалістю ЦД 1 типу та станом його компенсації

Глікемічний контроль	Тривалість ЦД 1 типу, роки					
	до 1 (n= 11)		1-5 (n= 42)		більше 5 (n= 37)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Оптимальний	-	-	3	7,1	2	5,4
Субоптимальний	2	18,2*	23	54,8*	19	51,4*
з високим ризиком для життя	9	81,8*	16	38,1*	16	43,2*

примітка: \* –  $p < 0,01$  достовірна різниця між групою дітей з СОГК з тривалістю захворювання до 1 року та від 1-го до 5 років; достовірна різниця між групою дітей з СОГК з тривалістю захворювання до 1 року та більше 5 років; достовірна різниця між групою дітей з ВРДЖ з тривалістю захворювання до 1 року та від 1-го до 5 років та достовірна різниця між групою дітей з СОГК з тривалістю захворювання до 1 року та тривалістю більше 5 років

Таблиця 2

## Показники ОС в залежності від тривалості захворювання

Показники	Група контролю Здорові (n=20)	Тривалість захворювання		
		Група 1 До 1 року (n=12)	Група 2 1-5 років (n=50)	Група 3 Більше 5 років (n=28)
МДА, мкМоль/л	0,64±0,06***	2,65±0,84*	3,12±0,33**	4,74±0,38***
СОД, у.о.	2,95±0,58	1,59±0,96	1,73±0,35	1,40±0,55
Каталаза, мкат/л	3,98±0,71	4,41±0,84	4,37±0,38	3,81±0,38
Глутатіон відновний, мМоль/л	0,7±0,27	0,75±0,16	0,4±0,16	0,52±0,07

Примітка: \* –  $p < 0,05$  достовірна різниця при порівнянні результатів МДА між групою 1 та групою контролю, між групою 1 та групою 3. \*\* –  $p < 0,001$  достовірна різниця при порівнянні результатів МДА між групою 2 та групою контролю, достовірна різниця при порівнянні результатів МДА між групою 3 та групою контролю

Таблиця 3

## Показники оксидативного стресу у дітей, хворих на ЦД 1 типу в залежності від наявності ускладнень

Показники оксидативного стресу	Діти, хворі на ЦД 1 типу без ускладнень (n=26)	Діти, хворі на ЦД 1 типу з ускладненнями (n=64)
МДА, мкМоль/л	3,19±0,4	3,84±0,28
СОД, у.о.	1,49±0,62	1,59±0,34
Каталаза, мкат/л	3,97±2,62	3,94±0,38
Глутатіон, мМоль/л	0,68±0,15	0,39±0,32

Статистичну обробку даних проводили методом описової статистики в програмі SPSS 17,0. За достовірну різницю брали результат при  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** При дослідженні показників окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу відмічалось достовірне підвищення рівня МДА із збільшенням тривалості захворювання. Рівень МДА у дітей I групи становив 2,65±0,84 мкМоль/л, II групи – 3,12±0,33 мкМоль/л, III групи – 4,74±0,38 мкМоль/л. В той же час рівень СОД у дітей I групи був 1,59±0,96 у.о., II групи – 1,73±0,35 у.о., у дітей III групи відмічалось зменшення рівня СОД до 1,40±0,55 у.о. Рівень каталази у дітей I групи становив 4,41±0,84 мкат/л, із збільшенням тривалості захворювання рівень каталази мав тенденцію до зменшення, так, у дітей II групи 4,37±0,38 мкат/л, а III групи – 3,81±0,38 мкат/л. Рівень глутатіону

у дітей I групи був на рівні 0,75±0,16 мМоль/л, II групи – 0,4±0,16 мМоль/л, у дітей III групи становив 0,52±0,97 мМоль/л. Зміни показників ОС в залежності від тривалості захворювання представлені на Табл. 2.

При дослідженні показників окисного гомеостазу ми виявили, що у дітей із ЦД 1 типу, які не мали ускладнень рівень МДА був нижче ніж у дітей, які мали пізні ускладнення ЦД 1 типу – 3,19±0,4 мкМоль/л і 3,84±0,28 мкМоль/л відповідно. Рівень СОД у дітей, хворих на ЦД 1 типу без ускладнень становив 1,49±0,62 у.о. і був нижче ніж у дітей із ускладненнями – 1,59±0,34 у.о. У дітей без ускладнень рівень каталази 3,97±2,62 мкат/л та глутатіону 0,68±0,15 мМоль/л були вище ніж у дітей із ускладненнями (каталаза 3,94±0,38 мкат/л та 0,39±0,32 мМоль/л), проте достовірної різниці між зазначеними показниками не виявлено ( $p > 0,05$ ). Дані представлені на Табл. 3.



Як показують дослідження останніх років, перекисне окислення ліпідів має тісний зв'язок з високим глікемічним рівнем і оксидативним стресом при цукровому діабеті [20, 26]. Внаслідок ПОЛ утворюються стабільні кінцеві продукти, такі як, альфа-, бета-ненасичені реактивні альдегіди: малоновий діальдегід (МДА), 4-гідрокси-2-ноненаль (гідроксіноненаль), 2-акролеїн і ізопростани [5]. Порівнюючи з вільними радикалами, альдегіди відносно стабільні і можуть дифундувати усередині або навіть проникнути в клітину взагалі і атакувати цілі далеко від місця початкового події. Тому, вони є не тільки кінцеві продукти і залишки процесів ПОЛ, а й можуть виступати в якості «вторинних цитотоксичних месенджерів» для первинних реакцій [2]. Продукти ПОЛ можуть бути використані в якості біомаркерів окисного стресу [11].

При ЦД одночасно із гіперпродукцією ВР відбувається виснаження системи антиоксидантного захисту [1,13]. Якщо в дебюті ЦД активність антиоксидантних ферментів незначно знижена, то при тривалому перебігу захворювання у хворих різко погіршуються антиоксидантні властивості крові і значно активуються процеси ПОЛ. Отже, рівень МДА із погіршенням глікемічного контролю достовірно підвищується та спостерігаються порушення рівноваги між показниками АОС.

Виявлена нами достовірна залежність показників оксидативного стресу від тривалості захворювання. Рівень МДА підвищується після 1 року тривалості ЦД 1 типу майже в два рази, особливо через 5 років. Рівень СОД після 1 року тривалості захворювання підвищилась, але на 5 рік захворювання знизився. Рівень каталази та глутатіону із збільшенням тривалості зменшується. Що свідчить про виснаження АОС та підтримання показників ОС на високому рівні. Достовірної залежності від наявності пізніх ускладнень та показників окисного гомеостазу нами не було виявлено.

#### Висновки:

1. Цукровий діабет – одна із головних медико-соціальних проблем сучасного суспільства. Одним із пускових механізмів розвитку цукрового діабету 1 типу є дисбаланс продукції вільних радикалів та послаблення антиоксидантної системи

2. Нами була виявлена достовірна залежність рівня малонового діальдегіду від тривалості цукрового діабету 1 типу. Рівень малонового діальдегіду збільшувався із збільшенням тривалості ЦД 1 типу. Рівень СОД перші роки захворювання підвищувався, але на 5 рік захворювання знижувався. Рівень каталази та глутатіону із збільшенням тривалості зменшується. Що свідчить про виснаження АОС та підтримання показників ОС на високому рівні.

3. Достовірної залежності від наявності пізніх ускладнень та рівнем показників окисного гомеостазу нами виявлено не було.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабінець Л. С. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології / Л. С. Бабінець, І. М. Галабійка // *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* – 2013. – № 1. – С. 7–10.
2. Дмитриев Л. Ф. СЗ-альдегиды и нарушение клеточного метаболизма: возможные способы нормализации углеводного обмена / Л. Ф. Дмитриев // *Клини. лаб. диагностика.* – 2015. – № 2. – С. 13–19.
3. Зміни показників окисного гомеостазу у дітей хворих на цукровий діабет 1 типу / Т. А. Шевченко, С. Ю. Корнійко, К. А. Герасимчук [та ін.] // *Міжнарод. журн. педіатрич. акушерства і гінекології.* – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 57–61.
4. Козлов Ю. П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах / Ю. П. Козлов, С. В. Котелевцев, К. Н. Новиков // *Медицина и высокие технологии.* – 2016. – № 1. – С. 28–30.
5. Кошечкин В. А. Практическая липидология с методами медицинской генетики : руководство / В. А. Кошечкин, П. П. Малышев, Т. А. Рожкова. – М. : Гэотар-Медиа, 2015. – 106 с.
6. Про внесення змін до протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет: наказ МОЗ України від 07.10.2013 р. № 864 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131007\\_0864.htm](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131007_0864.htm). – Назва з екрана.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет: наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060427\\_254.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html). – Назва з екрана.
8. Роль свободнорадикальных и метаболических процессов в патогенезе сахарного диабета I типа / А. А. Савченко, Н. М. Титова, Т. Н. Субботина [и др.]. – Красноярск : СФУ, 2012. – 268 с.
9. Скорикова А. И. Тенденции развития сахарного диабета с осложнениями у детей / А. И. Скорикова, Л. Л. Михалева, М. Л. Золотавина // *Наука и Мир.* – 2014. – № 8. – С. 175–177.
10. Ступин В. А. Мультидисциплинарные подходы к лечению синдромов ишемии и гипоксии у больных сахарным диабетом / В. А. Ступин, С. А. Румянцев, Е. В. Силина. – М. : МАИ-Принт, 2011. – 107 с.
11. Шенелев А. П. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии / А. П. Шенелев, Л. А. Шовкун. – Ростов н/Д : ГБОУ ВПО, 2012. – 363 с.
12. Antioxidant status and lipid peroxidation end products in patients of type 1 diabetes mellitus / T. Peerapatdit, A. Likidilid, N. Patchanans, A. Somkasetrin // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2006. – Vol. 89, suppl. 5. – P. S141–S146.
13. Asmat U. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail // *Saudi Pharm. J.* – 2016. – Vol. 24, N 5. – P. 547–553.
14. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes / M. J. Rewers, K. Pillay, C. De Beaufort [et al.] // *Pediatric Diabetes.* – 2014. – Vol. 15, suppl. 20. – P. 102–114. – doi: 10.1111/pedi.12190.
15. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies / L. Rochette, M. Zeller, Y. Cottin, C. Vergely // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840, N 9. – P. 2709–2729. – doi: 10.1016/j.bbagen.2014.05.017.
16. Elevation of oxidative stress markers in Type 1 diabetic children / A. B. Stambouli-Guerriche, N. Mokhtari-Soulimane, H. Merzouk [et al.] // *J. Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 5–11.
17. IDF Diabetes Atlas 2015 [Electronic resource]. – 7th ed. – Way of access : URL : <http://www.diabetesatlas.org>. – Title from the screen.
18. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 107, N 9. – P. 1058–1070. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
19. Gerber P. A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus / P. A. Gerber, G. A. Rutter // *Antioxid. Redox Signal.* – 2017. – Vol. 26, N 10. – P. 501–518. – doi: 10.1089/ars.2016.6755.
20. Glycemic variability and oxidative stress in children, with type 1 diabetes attending a summer camp / N. Colomo, M. J. Tapia, M. R. Vallejo [et al.] // *An Pediatr.* – 2014. – Vol. 81, N 3. – P. 174–180. – doi: 10.1016/j.anpedi.2013.09.007.
21. Kostolanská J. HbA1c and serum levels of advanced glycation and oxidation protein products in poorly and well controlled children and

adolescents with type 1 diabetes mellitus / J. Kostolanská, V. Jakus, L. Barák // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 22, N 5. – P. 433–442.

22. Kurutas E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state / E. B. Kurutas // *Nutr. J.* – 2016. – Vol. 15, N 1. – Art. No 71. – doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.

23. Maiese K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus / K. Maiese // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. No 875961. – doi: 10.1155/2015/875961.

24. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus / B. K. Tiwari, K. B. Pandey, A. B. Abidi, S. I. Rizvi // *J. Biomark.* – 2013. – Vol. 2013. – Art. No 378790. – doi: 10.1155/2013/378790.

25. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment / G. D. Calderon, O. H. Juarez, G. E. Hernandez [et al.] // *Eye.* – 2017. – Vol. 31, N 8. – P. 1122–1130. – doi: 10.1038/eye.2017.64.

26. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications / D. Pitocco, M. Tesaro, R. Alessandro [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, N 11. – P. 21525–21550. – doi: 10.3390/ijms141121525.

27. Peng S. Complications of diabetes diagnosed in children and adolescents / S. Peng, C. Li, X. Sun // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, N 24. – P. 2552–2553. – doi: 10.1001/jama.2017.6223.

28. Sagoo M. K. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress? / M. K. Sagoo, L. Gnudi // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 116. – P. 50–63. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.040.

29. Son S. M. Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes / S. M. Son // *Diabetes Metab. J.* – 2012. – Vol. 36, N 3. – P. 190–198. – doi: 10.4093/dmj.2012.36.3.190.

30. Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus / C. C. Lin, H. H. Huang, C. W. Hu [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 28, N 1. – P. 18–22. – doi: 10.1016/j.jtemb.2013.11.001.

## REFERENCES:

1. Babinets L. S. and Halabitska I. M. (2013), “Oksydatywny stres i systema antyoksydantynohoho zakhystu v patohenezi formuvannia terapevtychnoi patolohii”, *Journal of Zdobutky klin. i eksperym. Medytsyny*, Vol. 1, pp. 7–10.

2. Dmytryev L. F. (2015), “SZ-aldehydy i narushenye kletochnoho metabolizmu: vozmozhnye sposoby normalyzatsyy uhlevodnoho obmena”, *Journal of Klyn. lab. Dyagnostyka*, Vol 2, pp. 13–19.

3. Shevchenko T. A., Korniiiko Ye. Yu. and Herasymchuk K. A. (2016), “Zminy pokaznykiv oksydnoho homeostazu u ditei khvorykh na tsukrovyy diabet 1 typu”, *Mezhdunarod. zhurn. pedyatriy, akusherstva y hynekolohyy journal*, Vol. 9, № 2, pp. 57–61.

4. Kozlov Yu. P., Kotelevtsev S. V. and Novykov/ K. N. (2016), “Svobodnie radykali y ykh rol v normalnikh y patolohycheskykh protsessakh”, *Journal of Medytsyna y visokye tekhnolohyy*, Vol. 1, pp. 28–30.

5. Koshechkin V. A., Malishev P. P. and Rozhkova T. A. (2015), “Praktycheskaia hypodolohyia s metodamy medytsynskoi henetyky”, *rukovodstvo, Heotar-Medya, Moscow*, pp. 106.

6. Pro vnesennia zmin do protokolu nadannia medychnoi dopomohy ditiam, khvorym na tsukrovyy diabet: nakaz MOZ Ukrainy vid 07.10.2013 r. № 864 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131007\\_0864.htm](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131007_0864.htm). – Nazva z ekrana.

7. Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditiam khvorym na tsukrovyy diabet: nakaz MOZ Ukrainy vid 27.04.2006 r. № 254 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060427\\_254.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html). – Nazva z ekrana.

8. Savchenko A. A., Tytova N. M. and Subbotyna T. N. (2012), “Rol svobodnoradykalnykh y metabolycheskykh protsessov v patoheneze sakharnoho dyabeta 1 typu”, *SFU, Krasnoiar'sk*, pp. 268.

9. Skorykova A. Y., Mykhaleva L. L. and Zolotavyna M. L. (2014), “Tendentsyy razvytiia sakharnoho dyabeta s oslozhneniyamy u detei”, *Journal of Nauka y Myr*, Vol. 8, pp. 175–177.

10. Stupyn V. A., Rumiantseva S. A. and E. V. Sylyna (2011), “Multydystyplynarnyye podkhodi k lecheniyu sindromov yshemy y hypokssy u bolnikh s sakharnim dyabetom”, *MAY-Prynt, Moscow*, pp. 107.

11. Shepelev A. P., Shovkun L. A. (2012), “Perekysnoe okyslenye lypydov y sistema antyoksydantov v norme y pry patolohyy”, *HBOU VPO, Rostov n/D*, pp. 363.

12. Peerapatdit T., Likidilid A., Patchanans N. and Somkasetrin A. (2006), “Antioxidant status and lipid peroxidation end products in patients of type 1 diabetes mellitus”, *Journal of Med. Assoc. Thai.*, Vol. 89, suppl. 5, pp. 141–146.

13. Asmat U., Abad K., Ismail K. (2016), “Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review”, *Saudi Pharm. K. Abad, K. journal*, Vol. 24, N 5, pp. 547–553.

14. Rewers/ M. J., Pillay K. and De Beaufort C. (2014), “Assessment and monitoring of glyceic control in children and adolescents with diabetes”, *Journal of Pediatric Diabetes*, Vol. 15, suppl. 20, pp. 102–114.

15. Rochette L., Zeller M., Cottin Y. and Vergely C. (2014), “Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies”, *Journal of Biochim. Biophys. Acta.*, Vol. 1840, N 9, pp. 2709–2729.

16. Stambouli-Guerriche A. B., Mokhtari-Soulimane N. and Merzouk H. (2015), “Elevation of oxidative stress markers in Type 1 diabetic children”, *Journal of Diabetes Endocrinol*, Vol. 6, N 2, pp. 5–11.

17. IDF Diabetes Atlas 2015 [Electronic resource]. – 7th ed. – Way of access: URL: <http://www.diabetesatlas.org>. – Title from the screen.

18. Giacco F. and Brownlee M. (2010), “Oxidative stress and diabetic complications”, *Journal of Circ Res.*, Vol. 107, N 9, pp. 1058–1070.

19. Gerber P. A. and Rutter G. A. (2017), “The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus”, *Journal of Antioxid. Redox Signal.*, Vol. 26, N 10, pp. 501–518.

20. Colomo N., Tapia M. J. and Vallejo M. R. (2014), “Glycemic variability and oxidative stress in children, with type 1 diabetes attending a summer camp”, *An Pediatr journal*, Vol. 81, N 3, pp. 174–180.

21. Kostolanská J., Jakus V. and Barák L. (2009), “HbA1c and serum levels of advanced glycation and oxidation protein products in poorly and well controlled children and adolescents with type 1 diabetes mellitus”, *Journal of Pediatr. Endocrinol. Metab.*, Vol. 22, N 5, pp. 433–442.

22. Kurutas E. B. (2016), “The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state”, *Nutr. Journal*, Vol. 15, N 1, p. 71.

23. Maiese K. (2015), “New insights for oxidative stress and diabetes mellitus”, *Oxid. Med. Cell Longev. Journal*, Vol. 2015, p. 875961.

24. Tiwari B. K., Pandey K. B., Abidi A. B. and Rizvi S. I. (2013), “Markers of oxidative stress during diabetes mellitus”, *Journal of Biomark.*, Vol. 2013, p. 378790.

25. Calderon G. D., Juarez O. H. and Hernandez G. E. (2017), “Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment”, *Eye. Journal*, Vol. 31, N 8, pp. 1122–1130.

26. Pitocco D., Tesaro M. and Alessandro R. (2013), “Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications”, *Int. Journal Mol. Sci.*, Vol. 14, N 11, pp. 21525–21550.

27. Peng S., Li C. and Sun X. (2017), “Complications of diabetes diagnosed in children and adolescents”, *Journal of JAMA*, Vol. 317, N 24, pp. 2552–2553.

28. Sagoo M. K. and L. Gnudi (2018), “Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress?”, *Journal of Free Radic. Biol. Med.*, Vol. 116, pp. 50–63.

29. Son S. M. (2012), “Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes”, *Diabetes Metab. Journal*, Vol. 36, N 3, pp. 190–198.

30. Lin C. C., Huang H. H. and Hu C. W. (2014), “Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus”, *Journal of Trace Elem. Med. Biol.*, Vol. 28, N 1, pp. 18–22.

## ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СД 1 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЙ

Майданник В.Г., Шевченко Т.А.

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

**Резюме.** Увеличение количества эндокринной патологии в наше время больше всего связано с распространенностью сахарного диабета, который является одной из медико-социальной проблемой современного общества. По данным международной диабетической федерации (IDF) в 2015 около 415 000 000 населения в мире страдает от сахарного диабета (СД).

**Целью** нашей работы является изучение параметров окислительного гомеостаза у детей, больных СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания и поздних осложнений СД 1 типа

**Методы и материалы.** Обследовано 90 детей, больных СД 1 типа в возрасте  $13,59 \pm 1,04$  г., Из них 42 девочки и 48 мальчиков, с длительностью заболевания  $4,68 \pm 3,49$  г. Все дети проходили лечение в эндокринологическом отделении в ДКБ № 6, г. Киев. В обследованных нами детей изучали показатели окислительного гомеостаза, а именно – продукты ПОЛ – МДА определяли по методике стальной И.Д., антиоксидантной системы – СОД определяли по методике Сироты Т.В., каталазу по методике Королюка М.А., и восстановительного глутатиона – по методике Гимерха Ф.И. Исследования проводились в НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца.

**Результат.** Нами была выявлена достоверная зависимость уровня малонового диальдегида от продолжительности сахарного диабета 1 типа. Уровень малонового диальдегида увеличивался с увеличением продолжительности СД 1 типа. Уровень СОД первые годы заболевания повышался, но на 5 год заболевания снижался. Уровень каталазы и глутатиона с увеличением продолжительности уменьшается. Что может говорить об истощении АОС и поддержания показателей ОС на высоком уровне. Достоверной зависимости от наличия поздних осложнений и уровнем показателей окислительного гомеостаза нами обнаружено не было

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, окислительный гомеостаз, оксидативный стресс, антиоксидантная система

## PARAMETERS OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES DEPENDING ON DURATION OF THE DISEASE AND COMPLICATIONS

Maidannyk V.G., Shevchenko T.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine;

**Summary:** The increase in the number of endocrine pathology in our time is most associated with the prevalence of diabetes mellitus, which is one of the medical and social problems of modern society. According to the International Diabetic Federation (IDF) in 2015, about 415 million people in the world suffer from diabetes mellitus (DM). The purpose of our work is to study the parameters of oxidative homeostasis in children with type 1 diabetes, depending on the duration of the disease and the late complications of type 1 diabetes

**Methods and materials.** A total of 90 children with type 1 diabetes mellitus were diagnosed with age  $13.59 \pm 1.04$  years, 42 of them were girls and 48 boys with a disease duration of  $4.68-3.49$  years. All children underwent treatment at the endocrinology department at the DKL No. 6, Kyiv. In the children we examined, we studied the indexes of oxidative homeostasis, namely, the products of LPO – MDA were determined according to the method of Stalin ID, the antioxidant system – SOD was determined according to the technique of Siroty T.V., catalase by the method of Korolyuk M.A., and reducing glutathione – by the method of Hymerha F.I. The research was conducted at the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the O.O. Bogomolets NMU.

**Result.** We detected a reliable dependence of the level of malondialdehyde on the duration of type 1 diabetes mellitus. The level of malondialdehyde increased with an increase in the duration of DM 1 type. The level of SOD the first years of the disease increased, but for 5 years the disease was reduced. The level of catalase and glutathione with decreasing durability decreases. What can be said about the depletion of the AOS and the maintenance of OS performance at a high level. There was no reliable dependence on the presence of late complications and the level of indicators of oxidative homeostasis.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, oxidative homeostasis, oxidative stress, antioxidant system



# СОДЕРЖАНИЕ ММР-9 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, СЛЮНЕ, ТКАНЯХ У ПАЦИЕНТОВ С КИСТОЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ

Проф. А.М.Науменко, проф. Ю.В. Деева, Резмак М.

Кафедра оториноларингологии НМУ имени А.А.Богомольца

*Под нашим наблюдением находилось 125 пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи. Целью исследования было определить содержание ММР-9 в предоперационном периоде в слюне, сыворотке крови, в оболочке кисты, которая была удалена из верхнечелюстной пазухи. Полученные в нашем исследовании данные, указывают на взаимосвязь между такой патологией, как киста верхнечелюстной пазухи и повышением уровня содержания ММР-9 в слюне обследованных пациентов. У большинства пациентов, у которых наблюдалось повышение содержания ММР-9 в слюне, также наблюдалось повышение уровня ММР-9 в оболочке кисты. Можно предположить, что повышение ММР-9 в слюне обусловлено течением латентного, бессимптомного периодонтита.*

**Ключевые слова:** киста верхнечелюстной пазухи, ММР-9, периодонтит

## Актуальность проблемы

Факторы риска развития кисты верхнечелюстной пазухи до сих пор остаются не изученными [2]. Известно, что одной из ведущих причин формирования кисты верхнечелюстной пазухи является хроническое воспаление в верхней челюсти. Хроническое воспаление при риносинусите ассоциируется с процессом тканевого ремоделирования [1].

Активную роль в процессе тканевого моделирования играют матричные металлопротеиназы. Матричные металлопротеиназы относятся к группе цинк-содержащих ферментов, одной из функций которых является ремоделирование соединительной ткани. Повышение содержания матричных металлопротеиназ в тканях и слюне описывается при полипозном синусите [6], при хроническом периодонтите [3], при формировании кист верхней челюсти одонтогенного генеза [2]. Из нескольких десятков известных металлопротеиназ, ММР-9 играет одну из ведущих ролей в процессе ремоделирования тканей при хроническом периодонтите [5]. Также описана корреляция между интенсивностью воспалительного процесса при хроническом периодонтите и содержанием ММР-9 в слюне [4].

## Цель исследования

Целью нашего исследования было определить содержание ММР-9 в предоперационном периоде в слюне, сыворотке крови, в оболочке кисты, которая была удалена из верхнечелюстной пазухи, а также проанализировать отдаленные результаты проведенного лечения.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 125 пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи, которые вошли в обследуемую группу, возрастом от 20 до 69 лет, причем из них 58 были мужчины, а 67 женщины. Также в исследовании принимали участие 25 пациентов, возрастом от 21 до 59 лет (11 мужчин и 14 женщин), вошедшие в контрольную группу, которым был установлен диагноз: Искривление носовой перегородки. Вазомоторный ри-

нит, нейровегетативная форма. Пациентам из обследуемой группы было проведено хирургическое лечение – удаление кисты верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход, с последующим консервативным лечением. В процессе предоперационной подготовки, пациенты всех групп прошли общеклиническое обследование. Изначально в обследуемую и контрольную группы не включались пациенты с подтвержденными общими хроническими заболеваниями. Также в исследовании не принимали участие пациенты, в анамнезе у которых было перенесенное острое заболевание на протяжении 3-х месяцев перед исследованием. Все пациенты не проходили лечение у стоматолога в течение 3-х месяцев до исследования. Исследование лабораторных показателей включало в себя общий анализ крови с формулой, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины, альфа-амилаза), определение группы крови и резус принадлежности, общий анализ мочи. Также всем пациентам проводилось определение уровня ММР-9 в сыворотке крови. Перед лечением, обязательным было обследование у стоматолога с целью исключить кариес зубов, острый пародонтит, обострение хронического пародонтита.

В предоперационной подготовке, всем пациентам было проведено КТ околоносовых пазух, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, ринопневмометрию, показатель мукоцилиарного клиренса, определение активности ММР-9 в слюне.

КТ околоносовых пазух проводилась на компьютерном томографе PLANMECA 3D, производства Финляндия, с использованием лицензионного программного обеспечения Romexis Viewer. Высота рентгенологической планки составляла 20 см, что позволило включить в исследование лобные, основную, верхнечелюстные, решетчатые пазухи, а также верхнюю и нижнюю челюсти.

Эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки проводилось с использованием эндоскопов OLYMPUS, производства Японии, с углами зрения 0,

30, 70 градусов. При эндоскопии производилась визуальная оценка цвета, сосудистого рисунка, характера выделений на слизистой оболочке остиомеатального комплекса, носовых ходов, носоглотки, визуальная оценка архитектоники полости носа и носоглотки.

Определение активности MMP-9 в сыворотке крови, проводилось с использованием ELISA kit, стандартными диагностикумами производства Германии.

Исследование активности MMP-9 в слюне проводилось с использованием ELISA kit, стандартными диагностикумами производства Германии.

Удаленный в процессе операции материал – оболочка кисты, подвергался патогистологическому исследованию. Патогистологическое исследование проводилось по общепринятой методике путем первоначальной фиксации материала в растворе формальдегида, с последующей окраской и формированием парафиновых блоков, после чего были получены срезы для проведения световой микроскопии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением параметрических методов исследования с использованием лицензионного программного обеспечения SPSS, при этом, результат считался достоверным при  $p < 0,05$ .

#### Результаты проведенных исследований

Результаты исследования содержания MMP-9 в сыворотке крови у пациентов обследуемых групп приведены в диаграмме 1.

Данные диаграммы 1 показывают, что статистически достоверных различий в содержании MMP-9 в сыворотке крови пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи и искривлением носовой перегородки выявлено не было. Количество повышений содержания данного фермента в сыворотке соответствовало погрешности статистической выборки и эти результаты не могли быть приняты для дальнейшего анализа.

Результаты исследования содержания MMP-9 в слюне пациентов контрольной группы приведены на диаграмме 2.

Анализ данных представленных на диаграмме 2 показал, что среднее содержание фермента составило 528 ( $\pm 38$ ) нг/мл, распределение показателей внутри группы является нормальным.

Результаты исследования содержания MMP-9 в слюне пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи приведены на диаграмме 3.

Как показывают данные приведенные на диаграмме 3, у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи наблюдалось повышение содержания фермента в слюне, причем данная величина составила в среднем 1347 ( $\pm 328$ ) нг/мл, при этом, количество пациентов, у которых повышение количества фермента превышало средний показатель контрольной группы составил 76% пациентов, а содержание MMP-9 в слюне у этих пациентов, в среднем составило 1784 ( $\pm 112$ ) нг/мл. У остальных 24% пациентов средний показатель содержания MMP-9 составил 461 ( $\pm 26$ ) нг/мл.

Данные про содержание фермента MMP-9 в оболочке кисты верхнечелюстной пазухи приведены на диаграмме 4.

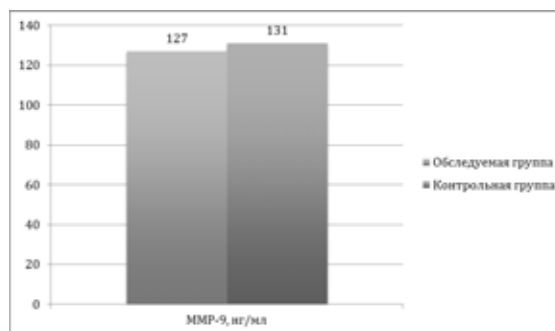


Диаграмма 1. Содержание MMP-9 в сыворотке крови у пациентов обследуемой и контрольной групп.

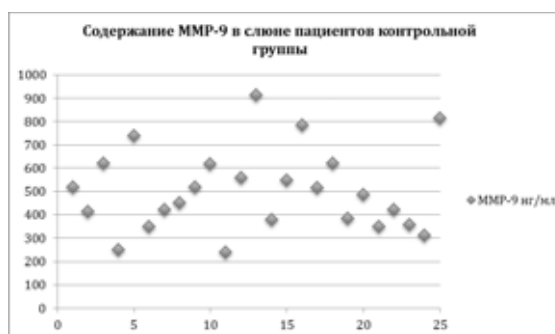


Диаграмма 2. Содержание MMP-9 в слюне пациентов контрольной группы.

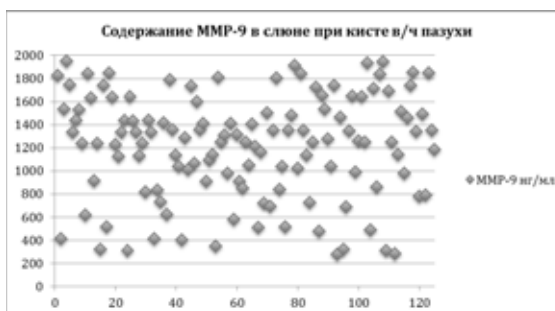


Диаграмма 3. Содержание MMP-9 в слюне при кисте верхнечелюстной пазухи.

Среднее содержание MMP-9 в оболочке кисты верхнечелюстной пазухи составило 31,8 ( $\pm 7,1$ ) мкг/г, при этом в обследуемой группе наблюдалось следующее распределение показателей – у 24% обследованных пациентов среднее содержание MMP-9 в оболочке кисты составило 12,1 ( $\pm 3,4$ ) мкг/г, тогда как у остальных 76% пациентов этот показатель составил в среднем 43,4 ( $\pm 5,2$ ) мкг/г.

#### Лечение пациентов обследуемой группы

Всем пациентам была проведена эндоскопическая эндоназальная гайморотомия через нижний носовой ход. Под эндотрахеальным наркозом производился разрез кожи в передней части носовой перегородки в месте перехода в слизистую оболочку с продлением разреза на дно полости носа. Надхрящница отделялась от четырехугольного хряща, а надкостница отделялась от кости небного отростка верхней челюсти с поверхности дна полости носа. Полученный лоскут поднимался, бором

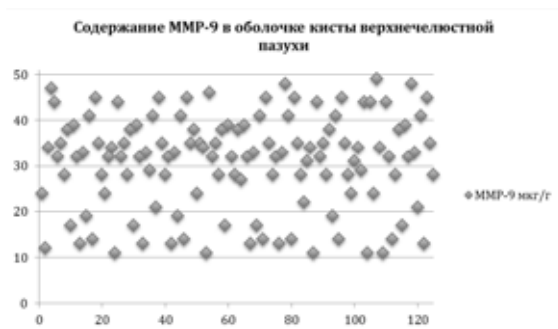


Диаграмма 4. Содержание ММР-9 в оболочке кисты верхнечелюстной пазухи.

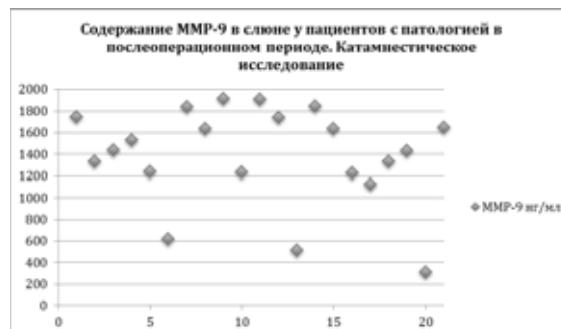


Диаграмма 6. Содержание ММР-9 в слюне у пациентов с патологией в послеоперационном периоде. Катамнестическое исследование.



Диаграмма 5. Количество пациентов с патологией верхнечелюстной пазухи в послеоперационном периоде.

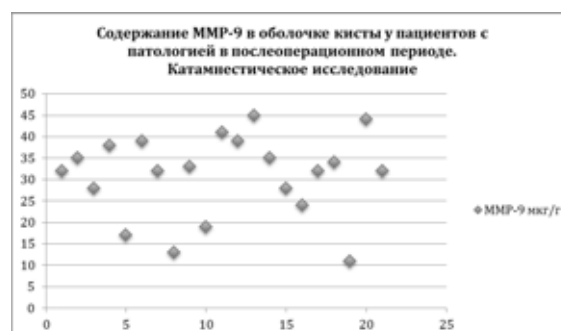


Диаграмма 7. Содержание ММР-9 в оболочке кисты у пациентов с патологией в послеоперационном периоде. Катамнестическое исследование.

формировалось отверстие в нижнем носовом ходе, при этом слизистая оболочка полости носа оставалась неповрежденной. Через отверстие в нижнем носовом ходе производилось удаление оболочки кисты. После проведения ревизии верхнечелюстной пазухи, мукоперист и мукоперихондрий укладывались на свое место, на разрез накладывались швы, проводилась тампонада полости носа. В послеоперационном периоде пациенты получали курс противовоспалительной терапии.

#### Результаты проведенного лечения

Как уже было сказано выше, одной из задач данного исследования было определить количество рецидивов кисты верхнечелюстной пазухи в отдаленном послеоперационном периоде и попытаться выявить одну из вероятных причин данного явления. Период наблюдения составил от одного года до шести лет. Рецидивы кисты верхнечелюстной пазухи в этот период наблюдались у 14 пациентов, что составило 11,2% от общего количества наблюдений. Кроме кисты верхнечелюстной пазухи, также наблюдалась такая патология, как одонтогенный гайморит, ороантральный свищ, мицетомы верхнечелюстной пазухи, хоанальный полип. Информация про количество пациентов с данной патологией приведена на диаграмме 5.

Как можно видеть, общее количество пациентов, у которых наблюдалась патология верхнечелюстной пазухи в послеоперационном периоде составило 21 человек, или 16,8% от общего количества наблюдений. Чаще всего наблюдалась киста верхнечелюстной пазухи – 14 пациентов, мицетомы верхнечелюстной пазухи – 4 пациента, ороантральный свищ – 1 пациент, хоанальный полип – 2 пациента.

ми – 14 пациентов, мицетомы верхнечелюстной пазухи – 4 пациента, ороантральный свищ – 1 пациент, хоанальный полип – 2 пациента.

В рамках поставленных задач, было проведено катамнестическое исследование, с целью определить, какое содержание ММР-9 в слюне в предоперационном периоде, и оболочке удаленной кисты верхнечелюстной пазухи наблюдалось у данных пациентов. Учитывая малое количество наблюдений для такой патологии, как ороантральный свищ, хоанальный полип, мицетомы, все данные оценивались без разделения на отдельные нозологические единицы. Таким образом, полученные данные сопоставлялись для общего количества наблюдаемой патологии в отдаленном послеоперационном периоде.

Данные катамнестического исследования содержания ММР-9 в слюне пациентов в предоперационном периоде приведены на диаграмме 6.

Анализ данных приведенных на диаграмме 6 позволяет утверждать, что у 19 пациентов (90,5%) в предоперационном периоде наблюдалось повышение содержания ММР-9 в слюне. У двух пациентов (9,5%) содержание ММР-9 соответствовало таковому, которое наблюдалось у пациентов контрольной группы.

Данные катамнестического исследования содержания ММР-9 в оболочке кисты верхнечелюстной пазухи у пациентов приведены на диаграмме 7.

Данные приведенные на диаграмме 7 говорят о том, что у 17 пациентов (81%) наблюдалось повышение

MMP-9 в оболочке кисты верхнечелюстной пазухи выше показателя 24 мкг/г, что в совокупности является более высоким показателем, относительно среднего содержания MMP-9 в оболочке кисты у всех принимавших участие в исследовании пациентов.

#### Обсуждение полученных результатов

При проведении анализа данных полученных в нашем исследовании, обращает на себя, в первую очередь, тот факт, что у статистически достоверного ( $p < 0,05$ ) большинства пациентов у которых развилась патология верхнечелюстной пазухи в отдаленном послеоперационном периоде, в предоперационном периоде наблюдалось повышение уровня MMP-9 в слюне (19 пациентов, 90,5%) и в удаленном материале – оболочке кисты верхнечелюстной пазухи (17 пациентов, 81,0%).

Также было проведено сопоставление данных для ответа на вопрос – у одних и тех же пациентов наблюдается повышение количества MMP-9 в слюне и удаленном материале, или это явление носит случайный характер. При сопоставлении полученных данных было определено, что у 76% пациентов содержание MMP-9 в слюне в среднем составило 1784 ( $\pm 112$ ) нг/мл, и у этих же пациентов, содержание MMP-9 в удаленном материале составило в среднем 43,4 ( $\pm 5,2$ ) мкг/г, что статистически достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем у 24% обследуемых с более низким содержанием MMP-9 в слюне – в среднем 461 ( $\pm 26$ ) нг/мл при содержании MMP-9 в оболочке кисты на уровне в среднем 12,1 ( $\pm 3,4$ ) мкг/г. Таким образом, у большинства пациентов, у которых наблюдалось повышение содержания MMP-9 в слюне, также наблюдалось повышение уровня MMP-9 в оболочке кисты, а учитывая тот факт, что при анализе литературных источников было найдено множество исследований, которые прямо указывают на взаимосвязь уровня MMP-9 в слюне с заболеваниями зубов, пародонта, можно

предположить, что повышение MMP-9 в слюне обусловлено именно течением латентного, бессимптомного периодонтита.

#### Заключение

Полученные в нашем исследовании данные, указывают на взаимосвязь между такой патологией, как киста верхнечелюстной пазухи и повышением уровня содержания MMP-9 в слюне обследованных пациентов. Данные полученные при изучении рецидива кисты и развития другой патологии верхнечелюстной пазухи в отдаленном послеоперационном периоде, позволяют предположить взаимосвязь патологии верхнечелюстной пазухи с латентным течением хронического периодонтита, который не выявляется при стандартном обследовании зубочелюстной системы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kara Y, Detwiler, Timothy L. Smith, Jess C. Mace, et al. Steroid-independent upregulation of MMP9 in chronic rhinosinusitis patients with radiographic evidence of osteitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013 May; 3(5): 364–368.
2. Ülker Burak Arslan, Sinan Uluçoy, Erhan Demirhan et al. Paranasal Sinus Anatomic Variations Accompanying Maxillary Sinus Retention Cysts: A Radiological Analysis. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Dec; 55(4): 162–165.
3. Loo WT, Wang M, Jin LJ, Cheung MN, Li GR. Association of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2011, 56(10):1081–1090.
4. LUMINITA LAZAR, ANDRADA LOGHIN, EUGEN-SILVIU BUD et al. Cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with tissue inflammation degree in periodontal disease *Rom J Morphol Embryol* 2015, 56(4):1441–1446.
5. Pereira Faustino IS, Azevedo RS, Takahama A Jr. Metalloproteinases 2 and 9 Immunoreexpression in Periapical Lesions from Primary Endodontic Infection: Possible Relationship with the Histopathological Diagnosis and the Presence of Pain. *J Endod.* 2016 Apr;42(4):547-551
6. Xuechang Li, Yanli Tao, Xuezhong Li. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(11).

#### ВМІСТ MMP-9 В СИРОВАТЦІ КРОВІ, СЛЮНІ, В ТКАНИНАХ У ПАЦІЄНТІВ З КІСТОЮ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХ

Проф. А.М.Науменко, проф. Ю.В. Дєєва, Резмак М.

Кафедра оториноларингології НМУ  
імені О.О.Богомольця

Під нашим спостереженням перебувало 125 пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи. Метою дослідження було визначити вміст MMP-9 в передопераційному періоді в слюні, сироватці крові, в оболонці кисти, яка була видалена з верхньощелепної пазухи. Отримані в нашому дослідженні дані, вказують на взаємозв'язок між такою патологією, як киста верхньощелепної пазухи і підвищення вмісту MMP-9 в слюні обстежених пацієнтів. У більшості пацієнтів, у яких спостерігалось підвищення вмісту MMP-9 в слюні, також спостерігалось підвищення рівня MMP-9 в оболонці кисти. Можна припустити, що підвищення MMP-9 в слюні обумовлено перебігом латентного, бессимптомного периодонтита.

**Ключові слова:** киста верхньощелепної пазухи, MMP-9, периодонтит

#### CONTENT OF MMP-9 IN SERUM, SALIVA, TISSUES IN PATIENTS WITH CYST OF THE MAXILLARY SINUS

Prof. O. Naumenko, prof. J. Deeva, M. Rezmak

Department of Otorhinolaryngology  
Bogomolets National Medical University

125 patients with a cyst of the maxillary sinus were observed. The aim of the study was to determine the content of MMP-9 in the preoperative period in saliva, serum, in the shell of a cyst, which was removed from the maxillary sinus. The data obtained in our study indicate the relationship between such pathology as a cyst of the maxillary sinus and an increasing the level of MMP-9 in the saliva of the examined patients. Most patients who showed an increase of the content of MMP-9 in saliva also showed an increase of the level of MMP-9 in the cyst envelope. It can be assumed that the increase of MMP-9 in saliva is due precisely to the course of latent, asymptomatic periodontitis.

**Keywords:** cyst of maxillary sinus, MMP-9, periodontitis



# МІНІІНВАЗИВНІ (ПУНКЦІЙНО-ДРЕНУЮЧІ) ЕХО-КОНТРОЛЬОВАНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Колосович А.І., Сидоренко Р.А., Циганок А.М.

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

**Резюме.** Пункційно-дренуючі втручання (ПДВ) під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) стали невід'ємною дієвою підмогою у комплексному лікуванні, а в окремих випадках і самостійним методом корекції цілої низки захворювань органів черевної порожнини. Однак деякі технологічні аспекти при виконанні процедури та післяопераційного ведення пацієнтів залишаються предметом дискусій.

**Мета дослідження** – покращення результатів використання пункційно-дренуючих втручань під ультразвуковим контролем при патології органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

Ехоконтрольовані пункційно-дренуючі втручання застосовані у 89 хворих: з панкреатогенними рідинними скупченнями в сальниковій сумці, парапанкреатичних клітковинних просторах, інтраабдомінальними ускладненнями після операцій на органах черевної порожнини, запальними процесами у жовчному міхурі, пухлинними обструкціями жовчних проток та з абсцесами печінки. Проведено аналіз ефективності використання пункційно-дренуючих втручань під ультразвуковим контролем при патології органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

Пункційно-дренуючі втручання під контролем ультразвукового дослідження за наявності необхідних умов, є альтернативою відкритим оперативним втручанням, особливо у хворих з вираженою супутньою патологією, на тлі тяжкого загального стану. При цьому, вони можуть бути як елементом (етапом) комплексного лікування, так і самостійним та кінцевим способом хірургічної допомоги. Вибір ехо-контрольованих інтервенційних технологій як методу оперативної корекції повинен проводитись з огляду на спроможність виконання ними поставлених задач. Результативність таких мініінвазивних методів дозволяє рекомендувати їх застосування у хірургічних стаціонарах при захворюваннях органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

**Ключові слова:** пункційно-дренуючі втручання, захворювання органів черевної порожнини, ультразвукове дослідження

**Вступ.** Удосконалення методів ультразвукової діагностики дозволило широко використовувати їх для застосування мініінвазивних технологій. Зокрема, пункційно-дренуючі втручання під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) стали дієвою підмогою у комплексному лікуванні, а в окремих випадках і самостійним методом корекції цілої низки захворювань органів черевної порожнини, позаочеревинного простору [1,2,3,4,5]. Тим не менше, деякі технологічні аспекти при виконанні процедури та післяопераційного ведення пацієнтів залишаються предметом дискусій.

**Мета дослідження** – покращення результатів використання пункційно-дренуючих втручань під ультразвуковим контролем при патології органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

## Матеріали та методи

Ехо-контрольовані пункційно-дренуючі втручання використані у 89 хворих. Пацієнти з панкреатогенними рідинними скупченнями в сальниковій сумці, парапанкреатичних клітковинних просторах склали найбільш чисельну групу 34 (38,2 %). У 18 (20,2 %) випадках

мали місце місцеві ускладнення після операцій на органах черевної порожнини: піддіафрагмальні скупчення зліва після операцій на підшлунковій залозі (5 хворих), правобічні піддіафрагмальні скупчення жовчі після холецистектомії (5 хворих), підпечінкові інфіковані утворення після дуоденопластики та ілеотрансверзостомії (4 хворих), абсцеси дуglasового простору, залишкові порожнини після спленектомії (2 хворих). З приводу запальних процесів у жовчному міхурі мініінвазивні процедури проведено 15(16,9 %) хворим, а при пухлинній обструкції жовчних проток – 12 (13,5 %). У 10 (11,2 %) пацієнтів виконані пункції абсцесів печінки.

Комплексне обстеження включало: фізикальні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Хворим визначали величину внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) непрямим методом шляхом вивчення тиску у сечовому міхурі за модифікованою у клініці методикою. Вирішальну інформацію для вибору способу хірургічної корекції отримували при ультразвуковому дослідженні. Важливою його перевагою є можливість візуалізації анатомічних та патологічних структур у різних

ракурсах, проведення дослідження в динаміці. Втручання під ультразвукографічним супроводом проводили за наявності акустичного вікна, чіткої топографічної візуалізації та розуміння співвідношення утворення з навколишніми органами. При сумнівних результатах ехолокації пункційне дренування не застосовували.

В залежності від характеру вмісту «мішені», її локалізації для пункційного дренування використовували троакари різних модифікацій і діаметру, а також стилет-катетери типу «PIGTAIL». Маніпуляції проводили із застосуванням ультразвукових апаратів з конвексними (частота 3,5 мГц) та лінійними (частота 7-12 мГц) датчиками. Основним показом для проведення втручання у 68 (76,4%) пацієнтів була інфікованість рідинного утворення. У інших 12 (13,5%) хворих – синдром жовтяниці та у 9 (10,1%) осіб – стерильні скупчення ферментативно активного вмісту. Основним завданням пункційно-дренуючих процедур була евакуація вмісту патологічних чи анатомічних рідинних утворень з метою зниження інтоксикації та (або) їх декомпресії.

Переваги мініінвазивних методик над лапаротомними є встановленим фактом, що підтверджено численними дослідженнями [6,7,8]. Тому в нашому дослідженні, при оцінці ефективності мініінвазивних методик враховували результативність операції, тобто цільовий ефект, заради якого виконувалось втручання та кількість ускладнень.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

На основі клінічної картини захворювання, даних лабораторних методів дослідження, результатів попередніх інструментальних обстежень пацієнтів, а при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини – підвищених (понад 12 мм рт.ст.) показників ВЧТ, виставляли показання до проведення пункційно-дренуючих втручань під контролем УЗД.

В усіх пацієнтів із механічною жовтяницею пухлинного генезу вдалось досягти позитивного ефекту, який полягав у стійкому зниженні білірубіну після пункційного дренування внутрішньопечінокових жовчних проток. У 13 (86,7%) хворих на гострий калькульозний холецистит зафіксовано стабілізацію загального стану, спадання жовчного міхура, регрес запальних явищ в його стінці. При подальшому спостереженні хворих цієї групи (пацієнти з високим ризиком для радикальної операції), відмічено відсутність виділень по дренажу, в зв'язку з чим його видалено. При спостереженні за хворими у динаміці протягом 1,5 місяця за даними динамічного ультразвукового дослідження було встановлено, що жовчний міхур був відключений, а рідинний компонент – відсутній. У 2 (13,3%) випадках було виконано лапаротомні втручання внаслідок розвитку некротичних змін жовчного міхура та перивезикального абсцедування.

Остаточним (кінцевим) методом лікування ехо-контрольовані втручання стали у всіх випадках при абсцесах печінки та у 22 (64,7%) хворих із панкреатогенними рідинними утвореннями. При цьому, у 16 (47,1%) осіб позитивного результату досягнуто шляхом додаткового пункційного дренування уражених ділянок. На нашу

думку, повторні маніпуляції при розповсюдженні патологічного процесу та певних особливостях перебігу захворювання не слід розцінювати як показник неефективності методу, якщо це не пов'язано з дефектами проведення процедури. У 7 (20,6%) хворих із парапанкреатичними рідинними скупченнями ехо-контрольовані методи не стали кінцевим методом лікування, однак вони дозволили стабілізувати загальний стан пацієнтів, знизити прояви системної запальної відповіді та провести розширені втручання у більш сприятливих для пацієнта умовах. Явища секвестрації обмежують евакуаційні можливості дренажних конструкцій. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є бужування пункційного каналу із встановленням дренажів більшого діаметру [9]. В своїй практиці, за наявності умов для проведення сануючих втручань через мінідоступи перевагу віддаємо останнім. Це дає змогу провести ревізію, некрсеквестростомію, контрольовано встановити дренажну систему.

У 5 (14,7%) хворих не вдалося запобігти прогресуванню гнійно-септичних ускладнень панкреонекрозу, що призвело до смертельних наслідків. Обговорюючи ефективність пункційно-дренуючих процедур під контролем ультразвукового дослідження у цієї категорії пацієнтів, необхідно враховувати, що кінцевий результат залежить не тільки від лікувальних можливостей методу, а й значною мірою обумовлений поширеністю патологічного процесу, фоновою патологією, станом внутрішніх резервів організму.

Позитивний результат було досягнуто у 16 (88,9%) хворих з інтраабдомінальними ускладненнями після операцій на органах черевної. У той же час у 2 (11,1%) осіб використання ехо-контрольованих пункційно-дренуючих втручань виявилось неефективними. Причому в одному випадку негативний результат був пов'язаний з розвитком внутрішньої кишкової нориці зі значним добовим дебітом вмісту, що викликало необхідність проведення реконструктивної операції. У іншого хворого дренування було недостатнім через наявність додаткових відгалужень з множинними щілеподібними затіканнями, які було складно ідентифікувати при УЗД, а отже – і дренувати. Тому, при виявленні утворень з такими морфологічними особливостями пункційно-дренуючі методики використовувати не доцільно.

Ускладнення під час проведення та після ехо-контрольованих пункційно-дренуючих втручань виникли у 11 (12,4%) хворих. У 2 пацієнтів з панкреатогенними абсцесами сальникової сумки під час спроби встановлення додаткового дренажу зафіксовано підтікання гною поза дренажем у черевну порожнину через збільшення тиску у порожнині гнійника. В одному випадку це призвело до необхідності виконання лапаротомії з метою усунення перитоніту, а у другому – патологічний процес було ліквідовано консервативними засобами. Крім того, у 2 пацієнтів після дренування післяопераційних інтраабдомінальних утворень також мало місце підтікання інфікованого вмісту у вільну черевну порожнину. Вірогідно, що від самого початку скупчення екссудату не були відмежовані, що й призвело

до розповсюдження патологічного ексудату при проведенні санаційних заходів. Слід зазначити, що визначення відмежованості локального скупчення при УЗД є досить складним завданням через відсутність капсули, вільної рідини в інших відділах. У таких випадках, протягом перших діб необхідно виключити промивні маніпуляції, а надалі проводити їх з обережністю. Аналізуючи результати застосування пункційно-дренуючих втручань під ультрасонографічним супроводом у раніше прооперованих хворих необхідно вказати на ряд об'єктивних труднощів, що виникають як в процесі дослідження, інтерпретації даних так і на етапі проведення маніпуляцій. Насамперед – це обмеження поліпозиційного сканування в результаті вимушеного положення пацієнта, наявності пов'язок і дренажних конструкцій, післяопераційного больового синдрому, складності візуалізації та вибору траєкторії для пункції через пневмоперитонеум, парез кишечника та топографічні зміни в черевній порожнині після оперативного втручання.

Після пункційного дренивання абсцесів печінки в період залишкових явищ в 2 випадках зареєстровано накопичення промивного розчину над діафрагмальною поверхнею печінки. Патологічні утворення усунуті шляхом переміщення дренажу із паренхіми печінки у піддіафрагмальну ділянку, що призвело до обмеження процесу. У однієї хворої під час пункції рідинного утворення сальникової сумки виникла крайова перфорація шлунку та кровотеча з вен шлунково-ободової зв'язки, що стало показом до лапаротомії. Заочеревинне ушкодження нисхідного відділу ободової кишки в післяопераційному періоді діагностовано у одного хворого. Для усунення кишкової нориці була достатньою зміна положення дренажа (його траєкторії). Зовнішня шлункова нориця внаслідок пролежня від дренажної трубки через місяць після дренивання абсцесу в ділянці хвоста підшлункової залози виникла у однієї хворої. Зміна діаметру катетера призвела до її самостійного загоєння. Повна міграція дренажів відмічена у 2 (2,4 %) осіб, що потребувало повторного їх встановлення через раніше сформовані канали.

Таким чином, ехо-контрольовані пункційно-дренуючі втручання стали самостійним та кінцевим методом лікування в 68 (80,0%) випадках. У 9 (10,6%) хворих недостатня ефективність цих втручань була пов'язана з переважанням тканинного компоненту (крупні секвестри) в порожнині, наявністю множинних відосблених затікань, використанням дренажних конструкцій з недостатніми дренируючими властивостями. Незадовільні результати ехо-контрольованих пункційно-дренуючих втручань, які спричинили летальні наслідки у 5 (5,6%)

пацієнтів, крім зазначених вище факторів, були зумовлені ендогенними чинниками (значною поширеністю патологічного процесу, декомпенсованою фоновою патологією, зниженням внутрішніх резервів організму).

#### Висновки

1. Пункційно-дренуючі ехо-контрольовані втручання при патології органів черевної порожнини є альтернативою відкритим операціям, особливо у хворих з декомпенсованою супутньою патологією, на тлі тяжкого загального стану.

2. Пункційно-дренуючі ехо-контрольовані втручання при патології органів черевної порожнини можуть бути не тільки елементом (етапом) комплексного лікування, а і самостійним та кінцевим способом хірургічної допомоги в 68 (80,0%) випадків.

#### СПИСОК ЦИТОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Саакян Г.Г. Малоинвазивные вмешательства при осложненном течении желчнокаменной болезни у беременных / Г.Г. Саакян, И.Б. Манухин, С.М. Чудных, И.Е. Хатьков // *Анналы хирургии*. – 2017. – Т.22, №3. – С. 143-149. DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-3-143-149.
2. Кондратенко П.Г. Выбор способа и объема оперативного пособия в зависимости от распространенности остро го небилиарного инфицированного некротического панкреатита / П.Г. Кондратенко., И.В. Ширинов // *Український журнал хірургії*. – 2013. – №4(23). – С. 84-90. DOI: <https://doi.org/10.22141/1997-2938.4.23.2013.86716>
3. Ребров А. А. Лечение осложненных после чрескожных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе / А. А. Ребров, Д. Ю. Семёнов, З. А. Гуля, В. В. Мельников, А. А. Ваганов // *Вестник хирургии*.-2018.-Т.177, №1. – С. 69-73. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-69-73
4. Демьянова В.Н. Сравнительная оценка и клиническая эффективность различных способов санации внутрибрюшных абсцессов / В.Н. Демьянова, И. В. Суздальцев, Ю. Ю. Пыхтин, С. А. Пустий, А. С. Панченко // *Медицинский вестник северного кавказа*. – 2016. – Т, № 1. – С. 87-89. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11005>,
5. Петрук д. В. Застосування сучасних неінвазивних та малоінвазивних хірургічних технологій в діагностиці та лікуванні ушкоджень підшлункової залози при політраумі. 14.01.03 – хірургія. Медичні науки. Дис... канд. мед. наук. Вінниця – 2018. -184 с.
6. Розенко О.В. Порівняльне оцінювання різних способів хірургічного лікування небіліарного некротичного панкреатиту / О.В.Розенко, Д.М.Синелупов, А.М.Сорокін // *Запорізький медичний журнал*. – 2018. – Т. 20, № 2(107) -С. 167–171. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.02.124931>
7. Топузов Э.Э. Хирургическое лечение острого панкреатита: возможности чрескожного дренирования / Э.Э. Топузов, В.К. Балашов, Б.Г. Цатинян, Э.А. Аршба, А.В. Петришев, М.А. Бобраков // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – №8. – С. 91-94. DOI: 10.17116/hirurgia2017891-94,
8. Santvoort van H.C. Percutaneous Catheter Drainage in Infected Pancreatitis Necrosis: a Systematic Review / H.C. van Santvoort L., Ke, J. Li, P. Hu, L. Wang, H. Chen, Y. Zhu // *Indian J. Surg.* – 2016. – Vol. 78, № 3. – P. 221-228.
9. Степанова Ю.А. Пункционные и дренирующие вмешательства при заболеваниях поджелудочной железы. (часть III). / Степанова Ю.А., Борсуков А.В., Панченков Д.Н. // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2009. – Том 3, № 4. – С. 67–79.

**МИНИИНВАЗИВНЫЕ  
(ПУНКЦИОННО-ДРЕНИРУЮЩИЕ)  
ЭХО-КОНТРОЛИРОВАННЫЕ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ПАТОЛОГИИ  
ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

*Колосович А.И., Сидоренко Р.А., Цыганок А.М.*

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

Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем ультразвукового исследования стали неотъемлемым действенным подспорьем в комплексном лечении, а в отдельных случаях и самостоятельным методом коррекции целого ряда заболеваний органов брюшной полости. Однако некоторые технологические аспекты при выполнении процедуры и послеоперационного ведения пациентов остаются предметом дискуссий.

**Цель исследования** – улучшение результатов использования пункционно – дренирующих вмешательств под ультразвуковым контролем при патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Эхоконтролируемые пункционно – дренирующие вмешательства применены в 89 больных: с панкреатогенными жидкостными скоплениями в сальниковой сумке, парапанкреатичных клетчаточных пространствах, интраабдоминальными осложнениями после операций на органах брюшной полости, воспалительными процессами в желчном пузыре, опухолевыми обструкциями желчных протоков, абсцессами печени.

Проведен анализ эффективности использования пункционно – дренирующих вмешательств под ультразвуковым контролем при патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Установлено, что пункционно-дренирующие вмешательства под контролем ультразвукового исследования при наличии необходимых условий, являются альтернативой открытым оперативным вмешательствам, особенно у больных с выраженной сопутствующей патологией, на фоне тяжелого общего состояния. При этом, они могут быть как элементом (этапом) комплексного лечения так и самостоятельным, конечным способом хирургической помощи. Выбор эхо-контролируемых интервенционных технологий как метода оперативной коррекции должен проводиться с учетом возможности выполнения ими поставленных задач. Результативность таких мини инвазивных методов позволяет рекомендовать их применение в хирургических стационарах при заболеваниях органов брюшной полости и за брюшинного пространства.

**Ключевые слова:** *пункционно-дренирующие вмешательства, заболевания органов брюшной полости, ультразвуковое исследование.*

**MINI-INVASIVE (PUNCTURE-DRAINING)  
ECHO-CONTROLLED INTERVENTIONS  
IN THE PATHOLOGY OF THE  
ABDOMINAL CAVITY**

*Kolosovych A.I., Sydorenko R.A., Tsyganok A.M.*

*Bogomolets National Medical University*

Puncture-draining interventions under the ultrasound control have become an indispensable effective aid in complex treatment, and in some cases, an independent method of correcting a number of diseases of the abdominal cavity. However, some technological aspects in the execution of the procedure and the postoperative management of patients are left out of the focus of discussion.

**The aim** – to improve the results of the use of puncture drainages under ultrasound control in abdominal pathology.

Puncture-draining interventions are applied in 89 patients: with pancreatogenic fluid collections, intra-abdominal complications after abdominal operations, inflammatory processes in the gallbladder, tumor bile duct obstructions, liver abscesses.

An analysis of the effectiveness of the use of puncture and drainage interventions under ultrasound control in pathology of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space was carried out.

Puncture-draining interventions under ultrasound control are an alternative to open surgical interventions, especially in patients with severe concomitant pathology, severe general condition. In this case, they can be as element (stage) of complex treatment and an independent, final method of surgical care. The choice of echo-controlled interventional technologies as a method of operational correction should be carried out with understanding their capabilities. The effectiveness of such mini-invasive methods allows us to recommend their acceptance in surgical hospitals for diseases of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space.

**Key words:** *puncture-draining interventions, diseases of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space.*



# РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ ТАУРИН/АЛАНІН ЯК ПРЕДИКТОРА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПОСТІНФАРКТНИХ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Бєлікова Ю.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

**Мета дослідження:** Визначити предикторну якість співвідношення таурин/аланін (Тау/Ала) у прогнозуванні антиаритмічної активності (АТА) таурину (ТН) та мельдонію (МЕ) у пацієнтів з постінфарктом кардіосклерозом (ПІКС) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2).

**Матеріали і методи:** Обстежено 92 хворих з ПІКС та супутнім ЦД 2, які були розподілені на дві групи: основну (ОГ), (n=62): 34 жінки та 28 чоловіків, медіана віку хворих – 65,4 роки (міжквартильний інтервал (МІ) – 61-69 років), та контрольну групу (КГ) (n=30): 17 жінок та 13 чоловіків, медіана віку – 64,6 років (МІ 64-67 років). Пацієнти КГ приймали лише препарати базової терапії (БТ) ПІКС та ЦД 2 типу. З метою вивчення комплексного та ізольованого впливу ТН та МЕ на частоту порушень серцевого ритму (ПСР), ОГ була розподілена на 3 підгрупи (ПГ) відповідно до додаткового до БТ лікування. Визначали амінокислоти та співвідношення між ними. За результатами холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМЕКГ) оцінювали ПСР.

**Результати:** виявлено, що ефективність лікування залежить ( $p < 0,05$  за критерієм Chi-square) від обраної методики. Встановлено, що комплексне застосування ТН та МЕ у пацієнтів ПГ 3 призводить до більш вираженого зменшення шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) порівняно з КГ ( $p = 0,02$ ). Статистично значущої відмінності ефективності лікування у підгрупах ОГ між собою, та ПГ 1 і ПГ 2 з КГ не виявлено ( $p = 0,49$ ,  $p = 0,47$  та  $p = 0,64$  відповідно). На фоні проведеного лікування у пацієнтів ОГ було зафіксовано достовірне підвищення Тау/Ала по всіх підгрупах.

**Висновки:** Застосування МЕ та ТН протягом 12 тижнів у хворих на ПІКС із ЦД 2 типу позитивно впливає на показники ПСР та АМК спектру крові. Співвідношення Тау/Ала сироватки крові є високочутливим та високоспецифічним предиктором відповіді на медикаментозну корекцію ПСР у пацієнтів з ПІКС та ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** постінфарктом кардіосклероз, цукровий діабет 2 типу, таурин, аланін

## ВСТУП

Майже на 50 % смертність хворих із ЦД 2 обумовлена шлуночковими аритміями високих градацій. Симпатико-вагусний дисбаланс, діабетична автономна нейропатія серця є особливо вираженими при супутньому ПІКС на тлі ЦД та є підґрунтям виникнення загрозливих для життя ПСР. [2,5]. Недостатня ефективність медикаментозної корекції ПСР у таких хворих потребує оптимізації терапії, особливої уваги у цьому контексті заслуговують засоби, що впливають на метаболізм ішемізованого міокарда. Важливими предикторами ендогенної відповіді на лікування є амінокислоти (АМК). АМК є складовою всіх тканин організму, регуляторами активності ензимів та субстратами низки біохімічних реакцій. Вищезазначене особливо актуально у випадку відсутності позитивної динаміки при застосуванні метаболічної терапії, коли необхідно є зміна лікувальної тактики. [25].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:

Визначити предикторну якість співвідношення Тау/Ала у прогнозуванні АТА ТН та МЕ у пацієнтів з ПІКС та ЦД 2.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати обстеження 92 хворих з ПІКС та супутнім ЦД 2, які були розподілені методом простої рандомізації на дві групи: основну (ОГ), (n=62): 34 жінки та 28 чоловіків, медіана віку хворих – 65,4 роки (МІ – 61-69 років), та контрольну групу (КГ) (n=30): 17 жінок та 13 чоловіків, медіана віку – 64,6 років (МІ -64-67 років). До дослідження залучали пацієнтів з ПІКС та супутнім ЦД 2 типу, які дали відповідну поінформовану згоду.

Критерії вилучення із дослідження: хронічна серцева недостатність ІІБ- ІІІ стадії за класифікацією Стражеска-Василєнка, гострий коронарний синдром протягом останніх 12 місяців, вроджені та набуті вади серця, наявність повної блокади ЛНПГ, імплантованого кардіостимулятора, АВ-блокади ІІ-ІІІ ст., фібриляції передсердь, аутоімунні хвороби, злоякісні онкологічні захворювання, виражені ниркова, печінкова, дихальна недостатність, ендокринні захворювання (крім ЦД 2 типу).

Пацієнти ОГ отримували БТ, яка включала інгібітор АПФ, Я-адреноблокатор, статин, антиагрегант, перо-

Таблиця 1.

## Зміни показників ПСР та Тау/Ала у обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	ПГ 1 n=21		p	ПГ 2 n=20		p	ПГ 3 n=21		p	КГ n=30		p
	1	2		1	2		1	2		1	2	
ШЕ, к-ть/добу	1922,2 (1871-1927)	558,2 (471-627)	<0,05	1919,6 (1849-1937)	519,2 (371-707)	<0,05	1872,3 (1571-1947)	431,2 (271-507)	<0,05	1889,2 (1851-1967)	719,2 (671-827)	<0,05
Тау/Ала	0,033 (0,021-0,040)	0,061 (0,041-0,070)	<0,001	0,035 (0,026-0,040)	0,063 (0,041-0,080)	<0,001	0,037 (0,026-0,044)	0,073 (0,051-0,080)	<0,001	0,034 (0,029-0,041)	0,048 (0,043-0,080)	<0,001

Примітки: 1-до лікування, 2-після 12 тижнів лікування

Таблиця 2.

## Точка розподілу, оцінка адекватності, операційні характеристики при позитивному і негативному результатах (95 % ДІ)

Показник	СОР	AUC	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Тау/Ала	<0,037	0,93 (0,87-1,07)	86,2 (73,7-94,4)	77,2 (68,1-97,1)	93,9 (73-99,5)	77,3 (61,2-81,2)

ральну гіпоглікемічну терапію та додатково МЕ по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день і ТН по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день. Пацієнти КГ приймали лише препарати БТ ПІКС та ЦД 2. З метою вивчення комплексного та ізольованого впливу ТН та МЕ на частоту ПСР, ОГ була розподілена на 3 підгрупи відповідно до додаткового до БТ лікування. У 1 підгрупу (ПГ 1) було включено 21 пацієнта, що отримували ТН, у 2 підгрупу (ПГ 2) – 20 пацієнтів, отримуючих МЕ, у 3 підгрупу (ПГ 3) – 21 пацієнт, що комплексно приймали МЕ та ТН додатково до БТ.

АМК спектр крові пацієнтів визначено методом хроматографії (аналізатор Microtechna T339). Кількість ПСР оцінювали за результатами добового ХМЕКГ на системі «Кардіосенс».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами виявлене достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження кількості шлуночкових екстрасистол (ШЕ) у пацієнтів ОГ. На вихідному етапі дослідження підгрупи ОГ та КГ

були співставні за середньою кількістю ШЕ. У пацієнтів ПГ 1 на момент рандомізації в середньому реєструвалося 1922,2 (МІ -1871-1927) ШЕ, 1919,6 (МІ -1849-1937) в ПГ 2, 1872,3 (МІ -1571-1947) в ПГ 3, 1889,2 (МІ -1851-1967) в КГ. На фоні проведеного лікування у пацієнтів ОГ було зафіксовано достовірне зниження кількості ШЕ по всіх підгрупах: на 71,09 % у ПГ 1, на 72,39 % у ПГ 2, на 76,29 % у ПГ 3 ( $p < 0,05$ ). У КГ виявлено зменшення числа ШЕ в середньому на 62,3 % ( $p < 0,05$ ). (Табл.1)

На вихідному етапі, за значенням співвідношення Тау/Ала пацієнти підгруп ОГ та КГ були співставні. На фоні проведеного лікування у пацієнтів ОГ було зафіксовано достовірне підвищення Тау/Ала по всіх підгрупах: на 85,09 % у ПГ 1, на 88,39 % у ПГ 2, на 96,29 % у ПГ 3 ( $p < 0,001$ ). У КГ значення Тау/Ала зросло на 42,3 % ( $p < 0,05$ ).

Існуючі літературні дані засвідчують відсутність подібних досліджень, тому нами проведено аналіз нако-

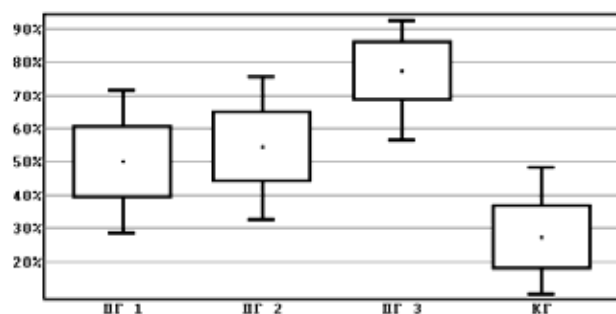


Рисунок 1. Інтервальна оцінка частоти прояву позитивного результату лікування по всіх підгрупах ОГ та КГ.

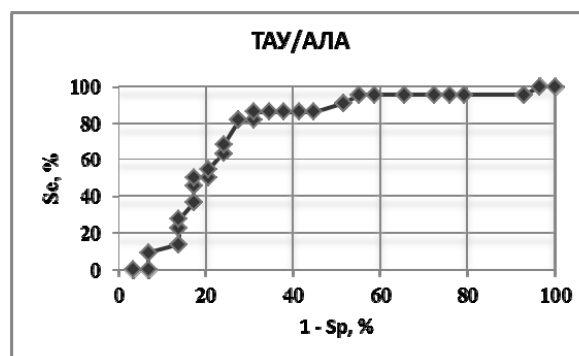


Рисунок 2. Логістична регресійна модель відповідей та невідповідей на лікування залежно від вихідного рівня Тау/Ала

пиченої інформації щодо взаємозв'язку обміну Тау та Ала та жирно кислотного метаболізму (ЖКМ) та впливу МЕ та ТН на ПСР.

Доведено, що інгібування фермента стеароїл-СоА-десатурази пригнічує окиснення жирних кислот та підвищує чутливість тканин до інсуліну. Саме цей фермент є зв'язуючою ланкою між АМК та ЖКМ. Експресія цього ензима доведена щодо Тау. [ 7-9,11].

Зниження вмісту Тау асоційоване з підвищеною збудливістю міокарда та ПСР. Підвищення Ала пояснюється конкурентним гальмуванням Тау та асоціюється з ШЕ ішемічного генезу. Доведено, що Тау сприяє нормалізації внутрішньоклітинного вмісту іонів калію та кальцію у кардіоміоцитах (КМЦ), з чим пов'язана його АТА. [ 10].

АТА МЕ пояснюють пригніченням ним надходження ЖК до мітохондрій, що активізує надходження до них іонів кальцію і, як результат, зменшення їхнього вмісту у цитозолі КМЦ [ 1,2,4].

Отже, комплексне застосування МЕ та ТН у хворих із ПІКС та ЦД типу 2 не відображене у попередніх дослідженнях, проте накопичена значна кількість даних щодо їхнього ізольованого впливу на ПСР та взаємного потенціювання дії, чим можна пояснити синергічну АТА.

З метою визначити діагностичну цінність Тау/Ала як предиктора ефективності медикаментозної корекції ПСР у пацієнтів з ПІКС та ЦД, проведено ROC аналіз та розрахунок операційних характеристик даної моделі відповідачів та невідповідачів на проведене лікування. (Табл.2, Рис.2)

## ВИСНОВКИ

1.Застосування МЕ та ТН протягом 12 тижнів у хворих на ПІКС із ЦД 2 типу позитивно впливає на показники ПСР та АМК спектру крові.2.Співвідношення Тау/Ала сироватки крові є високочутливим та високо спе-

цифічним предиктором відповіді на медикаментозну корекцію ПСР у пацієнтів з ПІКС та ЦД 2 типу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната // *Эксперимент. и клин. фармакотерапия.* – Рига: Зинатне, 1991. – Вып. 19. – С. 2329.
2. Гордеев И.Г., Бекчу Е.А., Люсов В.А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // *Росс. кардиол. журн.* – 2005. – №3. – С. 92–98.
3. Соколов Е.И. Пошкодження міокарду і судин при цукровому діабеті / Е.І Соколов // *Терапевтичний архів.* – 2005. – №12. – С. 9-13.
4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н. Место р-fox-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Росс. кардиол. журн.* – 2011. – №2. – С. 102–110.
5. Boulet MM, Chevrier G, Grenier-Larouche T, Pelletier M, Nadeau M, Scarpa J, et al Alterations of plasma metabolite profiles related to adipose tissue distribution and cardiometabolic risk. *Am J Physiol* 2015;309:E736–46
6. Broyer S. Amino Acid Transport Across Mammalian Intestinal and Renal Epithelia. *Physiol Rev.* Jan;88(1), 2008, p.254
7. Chen W., Guo J.X., Chang P. The effect of taurine on cholesterol metabolism. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2012;56:681–690.
8. Elshorbagy A.K., Valdivia-Garcia M., Graham I.M., Palma Reis R., Sales Luis A., Smith A.D., Refsum H. The association of fasting plasma sulfur-containing compounds with BMI, serum lipids and apolipoproteins. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012;22:1031–1038
9. El-Khairi L., Ueland P.M., Refsum H., Graham I.M., Vollset S.E., European Concerted Action Project Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *Circulation.* 2001;103:2544–2549.
10. J. Azuma, A. Sawamura, N. Awata, et al. "Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial," *Clinical Cardiology* 1985;8(5):276–82.
11. Kim K.S., Oh da H., Kim J.Y., Lee B.G., You J.S., Chang K.J., Chung H.J., Yoo M.C., Yang H.I., Kang J.H., et al. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes. *Exp. Mol. Med.* 2012;44:665–673.
12. Pratelli R., Pilot G., *Journal of experimental botany.* Vol. 65, Issue 19, 1, October 2014, p.5535-5556

**РОЛЬ СООТНОШЕНИЯ ТАУРИН / АЛАНИН  
КАК ПРЕДИКТОРА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ  
НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА  
У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

*Беликова Ю. О.*

*Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца, Киев*

**Цель исследования:** Определить предикторное качество соотношения таурин / аланин (Tau / Ala) в прогнозировании антиаритмической активности таурина (ТН) и мeldonия (МЕ) у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2). **Материалы и методы** Обследовано 92 больных с ПИКС и сопутствующим СД 2, которые были разделены на две группы: основную (ОГ), (n = 62): 34 женщины и 28 мужчин, медиана возраста больных – 65,4 года (межквартильный интервал (МИ) – 61-69 лет), и контрольную группу (КГ) (n = 30): 17 женщин и 13 мужчин, медиана возраста – 64,6 лет (МИ 64-67 лет). Пациенты КГ принимали только препараты базисной терапии (БТ) ПИКС и СД 2 типа. С целью изучения комплексного и изолированного влияния ТН и МЕ на частоту ПСР, ОГ была разделена на 3 подгруппы (ПГ) в соответствии с дополнительным к БТ лечению. Определяли аминокислоты и соотношения между ними. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЕКГ) оценивали нарушения сердечного ритма (НСР).

**Результаты** Выявлено, что эффективность лечения зависит ( $p < 0,05$  по критерию Chi-square) от выбранной методики лечения. Установлено, что комплексное применение ТН и МЕ у пациентов ПГ 3 приводит к выраженному уменьшению желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) по сравнению с КГ ( $p = 0,02$ ). Статистически значимого различия эффективности лечения в подгруппах ОГ между собой, и ПГ 1 и ПГ 2 из КГ не выявлено ( $p = 0,49$ ,  $p = 0,47$  и  $p = 0,64$  соответственно). На фоне проведенного лечения у пациентов ОГ было зафиксировано достоверное повышение Tau / Ala по всем подгруппам.

**Выводы** Применение МЕ и ТН в течение 12 недель у больных ПИКС с СД 2 типа положительно влияет на показатели ПСР и АМК спектра крови. Соотношение Tau / Ala сыворотки крови является высокочувствительным и высокоспецифичным предиктором ответа на медикаментозную коррекцию ПСР у пациентов с ПИКС и СД 2 типа.

**Ключевые слова:** постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет типа 2, аминокислотный состав крови, таурин, аланин, мeldonий

**THE ROLE OF THE RATIO OF TAURIN / ALANIN  
AS A PREDICTOR OF THE EFFICIENCY  
OF MEDICAMENOUS CORRECTION OF  
CARDIAC RHYTHM DISORDERS IN  
POSTINFARCT PATIENTS  
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

*J.Belikova*

*Bogomolets National Medical University*

**The aim:** Determine the predictor quality of the taurine / alanine ratio (Tau / Ala) in predicting the antiarrhythmic activity of taurine (TN) and meldonium (ME) in patients with post-infarction cardiosclerosis (PIC) and diabetes mellitus type 2 (T2DM).

**Materials and Methods** 92 patients were examined with PICS and T2DM, which were divided into two groups: main (MG), (n = 62): 34 women and 28 men, the median age of the patients was 65.4 years (interquartile interval (II) – 61 -69 years), and the control group (CG) (n = 30): 17 women and 13 men, the median age – 64.6 years (II 64-67 years). CG patients took only basic therapy (BT) preparations of PICS and T2DM. In order to study the complex and isolated effect of TN and ME, the MG was divided into 3 subgroups (SG) in accordance with the additional treatment to BT. Amino acids and the ratios between them were determined. According to the results of Holter ECG monitoring (HECM), heart rate disorders (HRD) was evaluated.

**Results:** It was revealed that the effectiveness of treatment depends ( $p < 0.05$  by the Chi-square criteria) on the chosen treatment method. It was established that the combined use of TN and ME in patients SG 3 leads to a pronounced decrease in ventricular arrhythmia (VE) compared with CG ( $p = 0.02$ ). There were no statistically significant differences in the effectiveness of treatment in the MG subgroups between themselves, and SG 1 and SG 2 from the CG were not detected ( $p = 0.49$ ,  $p = 0.47$  and  $p = 0.64$ , respectively). Against the background of the treatment, a significant increase in Tau / Ala in all subgroups was recorded.

**Conclusion** The use of ME and TN for 12 weeks in patients with PICS with T2DM has a positive effect on the HRD and AMA values of the blood spectrum. The serum Tau / Ala ratio is a highly sensitive and highly specific predictor of the response to the drug correction of HRV in patients with PICS and T2DM.

**Key words:** post-infarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus, taurine, alanine

# РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D<sub>3</sub> У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Удван М.Б., Кобиляк Н.М., Комісаренко Ю.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Актуальність.** Останнім часом як один з чинників розвитку цукрового діабету типу 2 (ЦД2) і метаболічного синдрому (МС) розглядають дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферолу), що сприяє посиленню інсулінорезистентності та зниженню секреції інсуліну в організмі. Найбільш виражений дефіцит вітаміну D спостерігається в осіб, що страждають на морбідне ожиріння. **Метою** даного дослідження було оцінити забезпеченість організму вітаміном D<sub>3</sub> у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) в залежності від наявності неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

**Матеріали та методи:** В дослідження включений 69 хворих з ЦД2. НАЖХП діагностували за допомогою УЗД печінки. Всі пацієнти розділені нами на 2 групи. Контрольну групу склали 29 пацієнта з ЦД2 без НАЖХП. В основну групу увійшли хворі з ЦД 2 та супутньою НАЖХП (n=39). Для оцінки відмінності кількісних показників використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. При аналізі якісних змінних застосували критерій  $\chi^2$ . Рівень значущості вважали достовірним при  $p < 0,05$ .

**Результати:** Згідно отриманих результатів, ми відмітили статистично достовірно нижчий рівень 25(OH)D<sub>3</sub> у хворих з НАЖХП проти із пацієнтами контрольної групи (28,25±12,67 проти 19,9±8,67 нг/мл;  $p=0,002$ ). Також наявність супутньої НАЖХП у пацієнтів із ЦД2 асоційована з більш вираженим порушеннями метаболізму 25(OH)D<sub>3</sub>. В пацієнтів основної групи дефіцит вітаміну 25(OH)D<sub>3</sub>, який визначається, згідно сучасних рекомендацій, при зниженні його рівня нижче 20 нг/мл, констатовано у 73,5% хворих, що статистично достовірно вище в порівнянні із групою контролю, де дефіцит ми відмітили у 26,5% обстежених ( $p=0,014$ ).

**Висновки:** Наше дослідження продемонструвало, що у хворих з цукровим діабетом типу 2 та НАЖХП спостерігається статистично достовірно нижчий рівень 25(OH)D<sub>3</sub> в порівнянні із пацієнтами контрольної групи.

**Ключові слова:** вітамін D<sub>3</sub>, цукровий діабет типу 2, неалкогольна жирова хвороба печінки.

## Актуальність

На сьогодні питання профілактики та лікування цукрового діабету (ЦД) є однією з найактуальніших медичних та соціальних проблем, оскільки ЦД належить до захворювань, що обумовлюють ранню інвалідизацію та може бути причиною летальності серед населення практично у всіх країнах світу. У структурі ендокринних захворювань ЦД займає близько 60-70%. Станом на 2015 рік у світі налічувалось близько 422 мільйонів хворих на діабет. За прогнозами ВООЗ у 2040 році кількість хворих становитиме 642 мільйони [1]. В нашій країні на ЦД за різними даними хворі близько 1,2 млн. пацієнтів, і ця цифра прогресивно зростає та характеризуються приростом в 4-5% на рік [2].

Згідно сучасним уявленням, ЦД – це метаболічне поліетіологічне захворювання, в основі якого лежить хронічна гіперглікемія, яка в результаті дефекту секреції інсуліну, дії інсуліну чи обох цих чинників [3]. Особливу настороженість фахівців сьогодні викликає збільшення тяжкості ускладнень ЦД з ураженням практично всіх органів і систем організму, що визначає якість життя, а часто й життєвий прогноз хворих [4].

Основними складовими МС є: абдомінальне ожиріння, підвищення рівня тригліцеридів, зниження показників холестерину ліпопротеїдів високої щільності, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія [5]. Останніми роками висловлюється думка, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є компонентом (печінковим) МС [6]. Так, було відмічено, що у пацієнтів, які не зловживають алкоголем, з надмірною вагою тіла/ожирінням і ЦД2, виявляються зміни, схожі з картиною алкогальною хворобою печінки. За останні десятиліття стало очевидно, що НАЖХП і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) стали займати перше місце серед всієї патології печінки у більшості країн світу, тоді як поширеність інших хронічних захворювань печінки не змінилася, або навіть знизилася [7]. Поширеність НАЖХП оцінюється мінімум в 1,46 мільярда дорослих з ожирінням у всьому світі [8].

Головна патогенетична роль у розвитку НАЖХП належить синдрому інсулінорезистентності (ІР), одним із наслідків якого є надмірне виділення жировою тканиною жирних кислот (ЖК) та синтез тригліцеридів де novo в гепатоцитах, що викликає жировий гепатоз. Вар-



то відзначити, що жирова тканина є важливим ендокринним органом, який виділяє низку біологічно активних та регуляторних сполук, залучених до розвитку IP та інтенсифікації ліполізу, що призводить до значного вивільнення вільних ЖК і розвитку ліпотоксичності [9, 10]. Вільні ЖК при їх надлишковій акумуляції в гепатоцитах сприяють розвитку оксидативного стресу, який спричиняє запально-деструктивні зміни у печінці у формі НАСГ з подальшим розвитком фіброзу за умов надмірного накопичення екстра цelloлярного матриксу [11]. Ліпотоксичність та мітохондріально/мікрсомальна дисфункція корелюють з розвитком запальних процесів, а безпосередніми факторами, що індукують некроз клітин печінки і розвиток фіброзу, є надмірне утворення реактивних форм кисню, продуктів пероксидного окислення ліпідів та прозапальних цитокінів [12].

На сьогодні важливою і актуальною проблемою є пошук оптимальної тактики та нових патогенетично спрямованих підходів до попередження і лікування ЦД2, які б могли покращити компенсацію та зменшити ризик розвитку діабетичних ускладнень. Комплексна терапія НАЖХП ґрунтується на таких головних принципах, як модифікація стилю життя (поступове зниження маси тіла), оптимізація фізичної активності, раціональне харчування, відміна всіх потенційно гепатотоксичних препаратів, корекція метаболічних порушень, а також лікування IP, гіперглікемії, дісліпідемії та оксидативного стресу [13-15].

Останнім часом в якості одного з істотних факторів розвитку ЦД 2 типу розглядають дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферолу), що сприяє посиленню інсулінорезистентності та зниженню секреції інсуліну в організмі людини і тварин [16]. Відомо, що вітамін D<sub>3</sub> необхідний для реалізації широкого спектра фізіологічних процесів та підтримання оптимального стану здоров'я. Результати численних наукових досліджень свідчать про плейотропні ефекти вітаміну D<sub>3</sub> на різні органи й системи організму людини [17-19].

**Метою** даного дослідження було оцінити забезпеченість організму вітаміном D<sub>3</sub> у хворих на ЦД2 в залежності від наявності НАЖХП.

**Матеріали та методи.** У відділеннях Київського міського клінічного ендокринологічного центру, після отримання згоди, відбувався набір пацієнтів для даного дослідження. Когорту склали пацієнти із ЦД2 віком понад 18 років, з супутньою НАЖХП.

В основі діагностики НАЖХП лягли критерії Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) [20]. Кожному пацієнту проводилось УЗ обстеження печінки, оцінювались клініко-анамнестичні дані, параметри вуглеводного та ліпідного обміну, визначалась активність АЛТ, АСТ, співвідношення АСТ/АЛТ.

В дослідження не включали пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки іншої етіології, а саме вірусними, аутоімунними чи медикаментозно-індукованими гепатитами. У всіх пацієнтів оцінювався алкогольний анамнез і при виявленні зловживання

хворі не включались в дослідження. Хвороба Вільсона-Коновалова, вроджена недостатність б1-антитрипсину та ідіопатичний гемохроматоз також були критеріями виключення.

Сироваткову концентрацію вітаміну 25(OH)D<sub>3</sub> визначали згідно з інструкцією для використання набору 25-Hydroxy Vitamin D EIA (IDS, США). Даний тест є кількісним і базується на методі імуно-ферментного аналізу. Зразки сироватки та калібруючий розчин розводять біотинільованим 25(OH)D<sub>3</sub>. Тест ґрунтується на конкурентній взаємодії між 25OH D<sub>3</sub> стандартів та зразків із біотинільованим 25(OH)D<sub>3</sub> за місця зв'язування на високоспецифічних анти-25(OH)D<sub>3</sub>-антитілах вівці. В подальшому додається пероксидаза хрому, яка попередньо кон'югована з авідином, що призводить до формування комплексу, який далі кількісно визначається в ході інкубації з субстратом – ТМБ. Вміст 25(OH)D<sub>3</sub> у стандарті/зразку буде зворотно пропорційним інтенсивності забарвлення даної суміші. На початковому етапі проводиться вимір стандартів, після чого моделюється калібрувальна крива, при оцінці якої визначається концентрація 25(OH)D<sub>3</sub> у зразках в нг/мл.

Дефіцит вітаміну 25(OH)D в організмі констатується, згідно сучасних рекомендацій Європейської ендокринологічної асоціації (ECE) [21], при його концентрації менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну 25(OH)D – 21-29 нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л). Інтоксикації вітаміном D, як правило, не виникає за рівня 25(OH)D в організмі, нижчого від 150 нг/мл (375 нмоль/л). Класифікацію ступеня забезпеченості організму вітаміном D наведено у табл. 1.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини (M±SD), якісні у вигляді %. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновібірковий тест Колмогорова-Смірнова. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ<sup>2</sup>. Рівень значущості вважали достовірним при p < 0,05.

#### **Результати та їх обговорення.**

Під нашим спостереженням було 69 хворих. Контрольну групу склали 29 (42,0 %) хворих на ЦД2 без

Таблиця 1

**Класифікація ступеня забезпеченості організму вітаміном D [21]**

Вміст 25(OH)D <sub>3</sub> у сироватці крові		Діагноз
нг/мл	нмоль/л	
>40	>100	оптимальний рівень забезпеченості
30-40	75-100	передклінічний латентний D-гіповітаміноз
20-30	50-75	недостатність вітаміну D
<20	<50	дефіцит вітаміну D
>80	>200	D-гіпервітаміноз

НАЖХП, середній вік хворих склав  $53,57 \pm 7,16$ , тривалість ЦД –  $14,1 \pm 8,33$  роки. Основну групу склали 39 (58,0 %) хворих на ЦД2 з наявною супутньою НАЖХП, середній вік хворих склав  $53,27 \pm 8,39$  років, тривалість ЦД –  $12,16 \pm 10,81$  років. Групи хворих включені в дослідження були однотипними по віку та статті. Між обстежуваними групами не відмічалось статистично достовірної різниці по тривалості ЦД2 ( $p=0,068$ ).

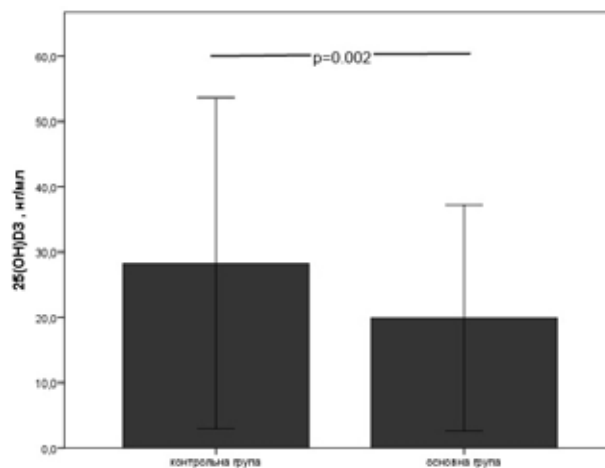
Згідно отриманих результатів, ми відмітили статистично достовірно нижчий рівень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у хворих з НАЖХП в порівнянні із пацієнтами контрольної групи ( $28,25 \pm 12,67$  проти  $19,9 \pm 8,67$  нг/мл;  $p=0,002$ ). Також наявність супутньої НАЖХП у пацієнтів із ЦД2 асоційована з більш вираженим порушенням метаболізму  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . В пацієнтів основної групи дефіцит вітаміну  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , який визначається, згідно сучасних рекомендацій, при зниженні його рівня нижче  $20$  нг/мл, констатовано у 73,5% хворих, що статистично достовірно вище в порівнянні із групою контролю, де дефіцит ми відмітили у 26,5% обстежених ( $p=0,014$ ).

Отримані нами дані узгоджуються із дослідженнями останніх років. Так Anty et al. продемонстрував, що дефіцит вітаміну D може обтяжувати хронічні захворювання печінки [22]. Мета даного дослідження полягала у порівнянні рівня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  залежно від тяжкості ураження печінки серед 398 пацієнтів з морбідним ожирінням. Стадію фіброзу F0 діагностовано у 12,9 % хворих, F1 – 57,36 %, F2 – 25,32 %, F3 – 3,88 %, і F4 (цироз) – 0,52 %. Встановлено, що рівень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  був статистично достовірно нижчим у хворих зі значним фіброзом у порівнянні з іншими пацієнтами (15,9 проти 19,6 нг/мл). За висновками авторів, низький рівень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  є незалежним предиктором асоційованим з пошкодженням печінки у хворих з морбідним ожирінням та НАЖХП [22].

Tagher et al. встановили незалежний статистично достовірний кореляційний зв'язок між гіповітамінозом D і НАЖХП. У пацієнтів з підтвердженою з допомогою біопсії НАЖХП дефіцит  $25(\text{OH})\text{D}_3$  статистично достовірно асоційований з такими гістологічними ознаками як стеатоз печінки, запально-некротичними змінами паренхіми та фіброзом ( $P < 0,001$  для всіх) незалежно від віку, статі, ІМТ, креатиніну, кальцію, ІР та інших класифікаторів метаболічного синдрому [23].

Eliades et al. в мета-аналізі, до якого було включено 17 досліджень встановили статистично достовірний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та НАЖХП. НАЖХП діагностували з використанням біопсії ( $n=4$ ), УЗД або КТ ( $n=10$ ) та активності трансаміназ ( $n=3$ ). Згідно отриманих результатів в порівнянні з контролем пацієнти з НАЖХП мали достовірно нижчий рівень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  –  $0,36$  нг/мл (95% ДІ:  $0,32, 0,40$  нг/мл) і в 1,26 рази в них частіше діагностувався дефіцит вітаміну D (OR 1,26; 95% ДІ: 1.17, 1.35) [24].

J. Dasarathy et al. розглядають дефіцит вітаміну D як характерну особливість у пацієнтів з ожирінням та ІР [23]. Концентрацію вітаміну D визначали у 148 пацієнтів з НАЖХП на різних стадіях захворювання: з



**Рис. 1. Рівень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у обстежуваних хворих.**

Дані представлені у вигляді  $M \pm SD$ .

Оцінка достовірності різниці між досліджуваними групами розрахована з використанням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

НАСГ було 81; стеатозом печінки – 67 пацієнтів; здорових осіб – 39. Концентрація вітаміну D була статистично достовірно нижчою в групі хворих з НАЖХП ( $21,2 \pm 10,4$  нг/мл) у порівнянні з контролем ( $35,7 \pm 6,0$  нг/мл). Аналіз підгруп показав, що рівні вітаміну D у пацієнтів з НАСГ був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з стеатозом ( $18,1 \pm 8,4$  проти  $25,0 \pm 11,3$  нг/мл). На думку авторів, низька концентрація в плазмі вітаміну D є незалежним предиктором тяжкості НАЖХП [25].

Varchetta et al. провів рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки ефективності 24-тижневого перорального лікування високими дозами холекальциферолу ( $2000$  МО/добу) у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП ( $n=26$ ). Вміст вітаміну D статистично достовірно збільшився у групі, що отримувала холекальциферол (з  $48,15 \pm 23,7$  до  $89,80 \pm 23,6$  нмоль/л), проте з іншого боку ніяких відмінностей між групами щодо покращення стеатозу печінки або метаболічного профілю/серцево-судинних параметрів хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП не виявлено [26].

**Висновки:** Наше дослідження продемонструвало, що у хворих з цукровим діабетом типу 2 та НАЖХП спостерігається статистично достовірно нижчий рівень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  порівнюючи з пацієнтами контрольної групи. Клінічні дослідження підтверджують, що рівень вітаміну  $\text{D}_3$  незалежно асоційований з вираженістю стеатозу й фіброзу при НАЖХП. Також залишаються не достатньо розробленими методи та показання до комплексного лікування вітамін D-дефіцитних станів у пацієнтів, що страждають на НАЖХП та ЦД 2 типу. Отже, актуальним є дослідження терапевтичного потенціалу препаратів вітаміну  $\text{D}_3$  у комплексному лікуванні пацієнтів зі зниженою забезпеченістю організму вітаміном  $\text{D}_3$  з метою розробки нових оптимальних схем терапії НАЖХП за ЦД 2 типу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, 2015.
2. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік // ендокринологія. – 2012. – 17, № 1. – Додаток 2. – 36 с.
3. Тронько М.Д. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015-2020 рр. Доповідь на VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України, м. Київ, 20-22 жовтня 2014 р. // Ендокринологія. – 2015. – Т.20, №1. – С. 373–380.
4. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет / П. Г. Прудіус, М. В. Власенко, Н. І. Гуріна, С. Б. Майструк // Міжнар. ендокринолог. журнал. – 2010. – № 8. – С. 49–52.
5. Metabolic syndrome is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease: evidence from a confirmatory factor analysis and structural equation modeling / F. Y. Shi, W. F. Gao, E. X. Tao [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 20, N 20. – P. 4313–4321.
6. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування (лекція) // Ендокринологія. – 2012. – Т.17, №1. – с. 94–101.
7. Kobyliak N. Diagnostic accuracy of acyl-ghrelin and its association with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients / N. Kobyliak, G. Mykhalchyshyn, P. Bodnar // Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. – 2015. – 14:44.
8. Кобиляк Н. М., Кірієнко Д. В. Лабораторна діагностика окремих компонентів метаболічного синдрому / Н.М. Кобиляк, Д.В. Кірієнко / Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – №1 (65). – с. 73–84.
9. Боднар П.М., Динник О.Б., Михальчишин Г.П., Берегова Т.В., Кобиляк Н.М., Кухарський В.М., Прибитько І.Ю., Кондро М.М. Оцінка еластографії хвилі зсуву в діагностиці експериментальної неалкогольної жирової хвороби печінки // Журнал НАМН України, 2011. – Т.17, №4. – С. 422-429.
10. Кобиляк Н.М., Динник О.Б., Кірієнко Д.В. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – №5 (69). – С.89–99.
11. Afdhal N.H. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // American Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 99, №6. – P.1160-1174.
12. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol 2005; 4: 5.
13. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Boyko N, Tsyryuk O, Beregova T, Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 141: 190-199. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.005.
14. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, Tsyryuk O, Kobyliak N. Obeticholic Acid: A New Era in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Pharmaceuticals (Basel). 2018;11(4). pii: E104. doi: 10.3390/ph11040104.
15. Kobyliak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, Kononenko L, Boccuto L, Kyriienko D, Dymnyk O. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. J Gastrointest Liver Dis. 2018;27(1):41-49. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.271.kby.
16. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review // Br. J. Biomed. Sci. – 2013. – V. 70. – P. 161-172.
17. Ю.І. Комісаренко. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті // Ліки України №4 (170) / 2013 с.51-54.
18. Комісаренко Ю.І. Дефіцит вітаміну D і його роль у розвитку порушень обміну речовин за цукрового діабету / Ю.І. Комісаренко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 3(44). – С. 69-74.
19. Комісаренко Ю.І. Корекція вітаміном D<sub>3</sub> порушень метаболічних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів / Ю.І. Комісаренко // Ukrainian biochemical journal. – 2014. – Vol. 86, № 1. – С. 111-116.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. – 2012. – Vol. 55, №6. – P. 2005–2023.
21. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guide [Text] / M.F. Holick, N.C. Binkley, T. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – V. 96, № 7. – P. 1911-1930.
22. Severe vitamin D deficiency is not associated with liver damage in morbidly obese patients / R. Anty, A. Hastier, C. M. Canivet [et al.] // Obes. Surg. – 2016. – Vol. 26, N 9. – P. 2138–2143.
23. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher, L. Bertolini, L. Scala [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2007. – Vol. 17, N 7. – P. 517–524.
24. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease / M. Eliades, E. Spyrou, N. Agrawal [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 38, N 3. – P. 246–254.
25. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease / J. Dasarathy, P. Periyalwar, S. Allampati [et al.] // Liver Int. – 2014. – Vol. 34, N 6. – P. e118–e127.
26. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / I. Barchetta, M. Del Ben, F. Angelico [et al.] // BMC Med. – 2016. – Vol. 14. – Art. No 92.



## УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D3 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Удван М.Б., Кобыляк Н.Н., Комисаренко Ю.И.

Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца, Киев

**Актуальность.** В последнее время как один из факторов развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и метаболического синдрома (МС) рассматривают дефицит витамина D3 (холекальциферола), что способствует усилению инсулинорезистентности и снижению секреции инсулина в организме. Наиболее выраженный дефицит витамина D наблюдается у лиц, страдающих морбидным ожирением. Целью данного исследования было оценить обеспеченность организма витамином D3 у пациентов с СД2 в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

**Материалы и методы:** В исследование включен 69 больных с СД2. НАЖБП диагностировали с помощью УЗИ печени. Все пациенты разделены нами на 2 группы. Контрольную группу составили 29 пациента с СД2 без НАЖБП. В основную группу вошли больные с СД2 и сопутствующей НАЖБП (n=39). Для оценки различия количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При анализе качественных переменных применяли критерий  $\chi^2$ . Уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

**Результаты:** Согласно полученным результатам, мы отметили статистически достоверно ниже уровень 25 (ОН) D3 у больных с НАЖБП по сравнению с пациентами контрольной группы ( $28,25 \pm 12,67$  против  $19,9 \pm 8,67$  нг/мл,  $p=0,002$ ). Также наличие сопутствующей НАЖБП у пациентов с СД2 ассоциировано с более выраженным нарушением метаболизма 25(ОН)D3. У пациентов основной группы дефицит витамина 25(ОН)D3, который определяется, согласно современным рекомендациям, при снижении его уровня ниже 20 нг/мл, констатировано в 73,5% больных, что статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля, где дефицит мы заметили в 26,5% обследованных ( $p=0,014$ ).

**Выводы:** Наше исследование продемонстрировало, что у больных с сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП наблюдается статистически достоверно ниже уровень 25(ОН)D3 по сравнению с пациентами контрольной группы.

**Ключевые слова:** витамин D3 сахарный диабет типа 2, неалкогольная жировая болезнь печени

## THE LEVEL OF VITAMIN D3 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON THE PRESENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Udwan M.B., Kobylak N.M., Komisarenko Y.I.

Bogomolets National Medical University

**Introduction:** Recently, vitamin D3 (cholecalciferol) deficiency has been considered as one of the factors for the development of type 2 diabetes mellitus (T2D) and metabolic syndrome (MS), which contributes to increased insulin resistance and reduced insulin secretion. The most pronounced vitamin D deficiency is observed in persons suffering from morbid obesity. The aim of this study was to assess the vitamin D3 status in patients with T2D, depending on the presence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods:** The study included 69 patients with T2D. NAFLD was diagnosed with ultrasound examination. All patients were divided by us into 2 groups. The control group consisted of 29 patients with T2D without NAFLD. The main group included patients with T2D and concomitant NAFLD (n = 39). Student's t-test was used for independent samples. In the analysis of qualitative variables, the criterion  $\chi^2$  was used. The significance level was considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** According to the obtained results, we observed significantly lower level of 25 (OH) D3 in patients with NAFLD compared with patients in the control group ( $28.25 \pm 12.67$  vs.  $19.9 \pm 8.67$  ng/ml,  $p=0.002$ ). Also, the presence of NAFLD in patients with T2DM associated with more pronounced metabolic disorders 25 (OH) D3. Vitamin 25 (OH) D3 deficiency in patients of the main group, which is determined, according to current recommendations, with a decrease in its level below 20ng/ml, was found in 73.5% of patients, which was significantly higher compared with the control group, where the deficiency was stated in 26.5% ( $p=0.014$ ).

**Conclusions:** Our study demonstrated that patients with T2D and NAFLD showed significantly lower level of 25 (OH) D3 compared with patients in the control group.

**Key words:** vitamin D3, diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease.

# АМПУТАЦІЇ КІНЦІВОК В НАСЛІДОК СУЧАСНИХ БОЙОВИХ ДІЙ, КЛІНІКО – АНАТОМІЧНИЙ АСПЕКТ

Гур'єв С.О.<sup>1</sup>, Лисун Д.М.<sup>1</sup>, Кушнір В.А.<sup>1</sup>, Кураченко І.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Дніпровський військовий госпіталь м. Дніпро, Україна

**Резюме. Актуальність.** У статті проведено аналіз клініко-анатомічного аспекту ампутацій кінцівок у постраждалих внаслідок антитерористичної операції на сході України. Аналіз даних проводиться відповідно до вимог та критеріїв доказової медицини за допомогою комп'ютерних технологій. Обсяг та характер досліджень дозволяє стверджувати, що дослідження має когортний характер з рівнем доказовості ІІв Oxford. **Мета дослідження.** Визначити обсяг та потребу в ампутаціях при сучасних бойових з пошкодженнях кінцівок. На підставі ризик орієнтованого підходу. **Матеріали та методи.** Для виконання завдання даного дослідження нами було проведено науковий аналіз 1072 постраждалих, внаслідок бойових пошкоджень кінцівок різного ґенезу, методом випадкових чисел та методологією безворотньої рандомізації. **Результати.** Встановлено, що частіше пошкоджується нижня кінцівка 62,22%, верхня – 37,78% коефіцієнт співвідношення складає 1,6. В структурі ампутацій на першому ранговому місці знаходяться стегно та гомілка – по 29,31%, на другому стопа – 15,52%, на третьому – кисть – 13,79%, на четвертому передпліччя – 8,62% та плече – 3,45. Білатеральні пошкодження нижніх кінцівок складають 65,22%, а пошкодження верхніх кінцівок 34,78%. **Висновки.**

**Ключеві слова.** Ампутація кінцівок, білатеральні пошкодження антитерористична операція, клініко-анатомічна характеристики.

## Вступ

Сучасні бойові дії, як довів досвід проведення АТО, супроводжуються великою кількістю ампутацій як травматичного характеру так і хірургічного характеру. Це цілком підтверджується даними аналізу медико-санітарних наслідків, контр-терористичних операцій, що проводяться в світі протягом останніх десятиліть. Однак зараз в відкритих та доступних джерелах наукової та спеціальної інформації практично відсутні аналітичні данні, щодо клініко-анатомічної структури пошкоджень, що призвели до ампутації кінцівок, хоча вище викладене є одним з найважливіших факторів, що формують лікувально-діагностичну тактику в постраждалих з травмами кінцівок. Вищевикладене обумовлює доцільність напрямів дослідження.

**Матеріали та методи:** Дослідження ґрунтується на аналізі 1072 постраждалих, які отримали травму кінцівок внаслідок сучасних бойових дій, під впливом бойових факторів. Данні були проаналізовані за анатомічними ознаками, як в цілому масиві постраждалих в яких було ампутовано кінцівку, також було встановлено різницю ампутацій від клінічно-анатомічних ознак.

**Методами досліджень були:** клінічні, медико-статистичні, та клінічне управління ризиками.

Обробка даних проводилась за допомогою комп'ютерних технологій відповідно до критеріїв та вимог доказової медицини.

## Результати дослідження та їх обговорення.

Першою клініко-анатомічною ознакою є область пошкодження кінцівки, що призвела до ампутацій на пев-

ному рівні. Дані розподілу масиву постраждалих за ознакою анатомічного відділу наведені в таблиці 1.

Аналізуючи дані таблиці 1, встановлено, що частіше пошкоджується нижня кінцівка в 62,22%, верхня – 37,78% коефіцієнт співвідношення складає 1,6.

Ампутацій нижньої кінцівки потребує 6,45% поранених, а верхньої 3,7%, коефіцієнт співвідношення складає 1,74.

Структура поранених значно відрізняється за клініко-анатомічною ознакою, на 1 ранговому місці знаходяться поранення стегна – 27,52, на другому – гомілка 24,63%, на третьому – плече – 17,07%, на четвертому – кисть 14,09%, потім стопа – 10,07% та передпліччя – 6,62%.

При тому, що в структурі ампутацій на першому ранговому місці знаходяться стегно та гомілка – по 29,31%, на другому стопа – 15,52%, на третьому – кисть – 13,79%, на четвертому передпліччя – 8,62% та плече – 3,45. Однак з точки зору питомої ваги до масиву конкретного анатомічного відділу знаходяться ампутації на рівні стопи від масиву даного відділу – 8,33%, на другому передпліччя – 7,04%, на третьому гомілка – 6,44% на четвертому – стегно – 5,76%, на п'ятому – кисть 5,30% та плече 1,09% на шостому ранговому місці. Тобто має місце дисипація характеристик розподілу в загальному масиві постраждалих та в масиві в якому були проведені ампутації, що вказує на наявність ризикстворючого фактора клініко-анатомічного характеру.

Однак аналіз випадків, ампутацій кінцівок внаслідок впливу бойових факторів довів, що кількість пора-

Таблиця 1.

## Аналіз розподілу масиву постраждалих за ознакою анатомічного відділу пошкоджених кінцівок

Анатомічні ділянки	поранення			ампутації			
	Абсолютні числа	*	Ранг	Абсолютні числа	**	***	Ранг
Кисть	151	14,09	4	8	13,79	5,30	3
Передпліччя	71	6,62	6	5	8,62	7,04	4
Плече	183	17,07	3	2	3,45	1,09	5
<b>Верхня кінцівка всього</b>	<b>405</b>	<b>37,78</b>	-	<b>15</b>	<b>25,86</b>	<b>3,70</b>	-
Стегно	295	27,52	1	17	29,31	5,76	1
Гомілка	264	24,63	2	17	29,31	6,44	1
Стопа	108	10,07	5	9	15,52	8,33	2
<b>Нижня кінцівка всього</b>	<b>667</b>	<b>62,22</b>	-	<b>43</b>	<b>74,14</b>	<b>6,45</b>	-
<b>Всього</b>	<b>1072</b>	<b>100</b>	-	<b>58</b>	<b>100</b>		-

\*- % поранень в область кінцівок в загальному масиві

\*\* – % відсоток ампутацій в загальному масиві ампутацій

\*\*\* – % відсоток ампутацій при пораненні в дану область

Таблиця 2.

Анатомічна ділянка	Кількість постраждалих	Кількість білатеральних пошкоджень		
			*	R
Кисть	151	15	21,73	3
Передпліччя	71	4	5,80	5
Плече	183	5	7,25	4
Стегно	295	24	34,78	1
Гомілка	264	17	24,64	2
Стопа	108	4	5,80	5
Всього	1072	69	6,43	-

\* % від кількості пацієнтів з білатеральним пошкодженням

Таблиця 3.

Анатомічна ділянка	Кількість постраждалих	Кількість білатеральних пошкоджень		
			%	R
Кисть	151	15	9,93	1
Передпліччя	71	4	5,63	4
Плече	183	5	2,73	6
Стегно	295	24	8,14	2
Гомілка	264	17	6,44	3
Стопа	108	4	3,70	5
Всього	1072	69	6,43	-

\* % від кількості пацієнтів з білатеральним пошкодженням в дану ділянку

них значною мірою перевищив кількість постраждалих, тобто іноді поранення має множинний характер.

З метою більш ретельного аналізу клініко-анатомічної структури явищ нами було проведено не за кількістю постраждалих, а за кількістю пошкоджень.

Як з'ясувалося, масив постраждалих з білатеральним пошкодженням кінцівок 69 осіб, що всього становить 6,43% від загального масиву. З них на першому ранговому місці знаходяться білатеральні пошкодження стегна – 34,68%, на другому ранговому місці пошкодження гомілки – 24,64%, на третьому стопи – 5,80%.

Таким чином білатеральні пошкодження нижніх кінцівок складають 65,22%, а пошкодження верхніх

кінцівок 34,78%, рівно стільки-ж скільки білатеральні пошкодження стегна, з них найчастіше пошкоджується кисть – 21,73% від загального масиву, білатеральні пошкодження плеча – 7,25% та передпліччя – 5,80%. Таким чином білатеральні пошкодження розподіляються в цілому відповідає показнику загального масиву.

Але відповідно до ампутацій відділів кінцівок то: на першому ранговому місці білатеральні пошкодження кисті – 9,93%, на другому білатеральні пошкодження стегна – 8,14%, на третьому – пошкодження гомілки – 6,44%, на четвертому відповідно передпліччя – 5,63%, на п'ятому пошкодження стопи – 3,70%, на шостому, останньому, ранговому місці плече – 2,73%.

Таблиця 4.

Анатомічна область	Бік враження					
	правий			лівий		
	абс	*	**	абс	*	**
Кисть	3	33,33	10,34	6	66,67	17,14
Передпліччя	3	37,50	10,34	5	62,50	14,30
Плече	2	66,67	6,90	1	33,33	2,86
Стегно	10	55,56	34,49	8	44,44	22,86
Гомілка	8	42,11	27,59	11	57,89	31,42
Стопа	3	42,86	10,34	4	57,14	11,42
Всього	29	45,32	100	35	54,68	100

Певний науковий та практичний інтерес має визначення пріоритету боку ураження кінцівок. Дані наведені в таблиці 4.

Варто зауважити, що ампутацій потребують переважно постраждалі з пошкодженням лівих кінцівок – 54,68%, тобто коефіцієнт співвідношення лівобічних пошкоджень до правобічних складає 1,21.

Однак має місце різниця за клініко-анатомічними відділами. Так при пошкодженні верхньої кінцівки мають місце лівобічні пошкодження – 60%, правобічні – 40%. Тобто коефіцієнт співвідношення складає 1,25, що в 1,5 раза більше показника загального масиву.

В нижніх кінцівках лівобічні пошкодження складають – 52,27%, правобічні – 47,73%, тобто коефіцієнт співвідношення складає – 1,1, що на 0,11 нижче показника загального масиву. Тобто з вищезазначеного можна дійти висновку, що привалювання лівобічних пошкоджень обумовлено превалюванням пошкодженням верхніх кінцівок.

Перевага показників лівобічних пошкоджень загалом обумовлено за рахунок кисті. Співвідношення лівобічних та правобічних пошкоджень 2 до 1, передпліччя співвідношення 1,67 та також меншою мірою стегна, гомілки та стопи тобто нижньої кінцівки (коефіцієнт співвідношення гомілки та стопи 1,37 та 1,26 відповідно).

Водночас має місце превалювання правобічних пошкоджень плеча та співвідношення лівобічних до правобічних 1 до 2 та стегна 0,79.

Варто зауважити, що проксимальні відділи кінцівок пошкоджуються справа, а дистальні зліва.

Аналіз випадків довів, що такий клініко-анатомічний розподіл за ознакою боку ураження кисті та передпліччя пов'язаний з необережним поводженням зі зброєю та боєприпасами. За нашими даними до 40%, що призводить до ампутацій. Також варто зауважити, що такі поранення в наслідок необережного поводження зі зброєю є досить важкими, що пов'язано з найближчим контактом з травмуючим агентом, що підтверджується тим, що питома вага пошкоджень кисті та передпліччя обумовлює превалювання лівобічних пошкоджень.

#### Висновки

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство врачей / [Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалов, В. И. Бадалов и др.] ; под ред. Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.
2. Ревской А. К. Огнестрельные ранения конечностей. Руководство для врачей. / А. К. Ревской, А. А. Люфтинг, В. К. Николенко. – М., 2007. – 272 с.
3. Нові принципи стандартизації тяжкості пошкоджень у постраждалих із мінно-вибуховою та вогнепальною травмою в умовах сучасних бойових дій Гур'єв С.О., Кравцов Д.І., Ордатій А.В., Адонін Д.І., Ткаченко Д.Г., Лисун Д.М. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів-травматологів України. Київ, 5-7 жовтня. с.36-37
4. Смелая Т. В. Неотложные мероприятия на догоспитальном этапе при боевой травме / Т. В. Смелая, В. Е. Никитаев // Общия реаниматология. – 2006. – № 3. – С. 49–51.
5. Адамец Ю. А. Различные последствия мінно-взрывной травмы / Ю. А. Адамец, Э. М. Бахадова // Материали VIII Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум» 2016 [Электронный ресурс] // Электронный научный журнал «Международный студенческий научный вестник».

## АМПУТАЦИИ КОНЕЧНОСТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ, КЛИНИКО–АНАТОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Гурьев С.Е.<sup>1</sup>, Лисун Д.М.<sup>1</sup>, Кушнир В.А.<sup>1</sup>,  
Кураченко И.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Киев, Украина.

<sup>2</sup>Днепровский военный госпиталь г.. Днепр, Украина

**Резюме.** В статье проведен анализ клинико-анатомического аспекта ампутаций конечностей у пострадавших в результате антитеррористической операции на востоке Украины. Анализ данных проводился в соответствии с требованиями и критериями доказательной медицины с помощью компьютерных технологий. Объем и характер исследований позволяет утверждать, что исследование имеет когортный характер с уровнем доказательности IIb, Oxford. **Цель исследования.** Определить объем и потребность в ампутациях при современных боевых с повреждениях конечностей. На основании риск ориентированного подхода. **Материалы и методы.** Для выполнения задачи данного исследования нами был проведен научный анализ 1072 пострадавших, в результате боевых повреждений конечностей различного генеза, методом случайных чисел и методологии безвозвратное рандомизации. **Результаты.** Установлено, что чаще повреждается нижняя конечность 62,22%, верхняя – 37,78% коэффициент соотношения составляет 1,6. В структуре ампутаций на первом ранговом месте находятся бедро и голень – по 29,31%, на втором стопа – 15,52%, на третьем – кисть – 13,79%, на четвертом предплечья – 8,62% и плечо – 3, 45. Билатеральные повреждения нижних конечностей составляют 65,22%, а повреждения верхних конечностей 34,78%. **Выводы.**

**Ключевые слова:** ампутация конечностей, билатеральные повреждения антитеррористическая операция, клинико-анатомическая характеристики.

## AMPUTATION OF EXTREMITIES DUE TO MODERN COMBAT OPERATIONS, CLINICAL ANATOMICAL ASPECT

Guriev S. O.<sup>1</sup>, Lysun D.N.<sup>1</sup>, Kushnir V. A.<sup>1</sup>,  
Kurachenko I.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian scientific and practical center of emergency medical care and disaster medicine of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipro Military Hospital, Dnipro, Ukraine

**Summary.** The article analyzes the clinical and anatomical aspect of amputations of the extremities in the victims of the antiterrorist operation in the east of Ukraine. Data analysis was conducted in accordance with the requirements and criteria of evidence-based medicine using computer technology. The scope and nature of the research suggests that the study has a cohort character with the level of evidence IIb, Oxford. **The purpose of the study.** Determine the amount and need for amputations in modern combat with limb injuries. Based on a risk-oriented approach. **Materials and methods.** To perform the task of this study, we conducted a scientific analysis of 1072 victims, as a result of combat injuries of extremities of different genesis, by the random number method and the methodology of irretrievable randomization. **Results.** It was found that 62.22% of the lower extremity is injured, the upper extremity is 37.78%, the ratio is 1.6. In the structure of amputations, the thigh and shin are at the first ranked place – 29.31%, at the second stop – 15.52%, on the third – the brush – 13.79%, on the fourth forearm – 8.62% and the shoulder – 3, 45. Bilateral injuries of the lower limbs account for 65.22%, and upper limb injuries account for 34.78%. **Conclusions.**

**Key words:** amputation of extremities, bilateral damage, antiterrorist operation, clinical and anatomical characteristics.



# RARE COMPLICATION AFTER NEPHRON-SPARING SURGERY IN COMPLEX PT3A KIDNEY CANCER PATIENTS: A CASE REPORT

Pavel Yakovlev<sup>1</sup>, Sofiia Nikolaienko<sup>1</sup>, Natalya Zokhnyuk<sup>1</sup>, Sergii Pasiechnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Department of Urology (Kyiv, Ukraine)

**Abstract.** Benefit of partial nephrectomy compared to radical nephrectomy have shown by numerous studies as this preserves most of the functioning kidney, thus preventing onset of chronic kidney failure and potential cardio-vascular mortality. In the same time, partial nephrectomy is associated with slightly increase in the rates of post-operative complications such as perioperative bleeding and urinary fistulas which might lead to life-threatening conditions.

This case shows surgery, which was performed for 39 year-old male patient with intraparenchymal kidney cancer and the postoperative course, complicated with rare vascular abnormality – renal artery-renal pelvis fistula. It demonstrates multidisciplinary oncoursurgical and endovascular approach of treating kidney cancer lesions that may provide successful organ-preserving results. The possibility of such complication in centrally localized tumors should be taken into account.

**Key words:** kidney cancer, renal artery-renal pelvis fistula, rare post-operative complication

**Introduction.** Surgery in kidney cancer patients pursue two purposes – eradication of the cancer, and preserving the kidney parenchyma. This is technically feasible and does not compromise oncological principals of kidney surgery. Numerous studies have shown survival benefit of partial nephrectomy (PN) compared to radical nephrectomy (RN) for the early stages of renal cell carcinoma (RCC) and for the middle and high-risk organ-localized disease. Preservation of both kidneys leads to less deterioration of kidney function, and as a result – lower rates of cardiovascular comorbidities. [1-6] In the same time, PN is technically more complicated and requires high-skilled surgical team. [7]

Indeed, PN is associated with slightly increase in the rates of post-operative complications such as perioperative bleedings and urinary fistulas that account 4,3% and 4,6% of all cases respectively [2] [8-12]. Nevertheless, severe complications might appear due to very rare causes, which prolong time to diagnosis and disimprove overall prognosis. A few systems such as PADUA, RENEL were developed to estimate operation risk and to choose surgical approach. Being a good tool for surgery decision making, they fail in predicting the exact chance and type of complication. [13-15]

**Aim** of this report is to present the complex case of intraparenchymal kidney cancer in young male patient, which was managed with partial nephrectomy, and the postoperative course, complicated with rare vascular abnormality – renal artery-renal pelvis fistula.

**Case report:** 39 year-old patient with ECOG 0 performance status was admitted to the urology department on 26.04.2017 with no complaints. The ultrasound and CT scan of retroperitoneal space revealed incidental completely right-sided intraparenchymal renal tumor of 35mm in size with abundant neovasculature. (Fig.1).

The UISS risk was estimated as Intermediate with 5-years disease specific survival 80,4%. The PADUA nephrometry score equaled 10 which suggested performing either laparoscopic radical nephrectomy, or open partial nephrectomy. The probability of intra- and post-operative complications was assessed as “high”. The young age of the patient forced us consider performing open partial nephrectomy, which was done on 26.04.2017.

Intraoperatively it was found the tumor had intravenous thrombotic extension into the segmental renal vein of 8mm long. Renal vena thrombectomy was performed along with resection of the encapsulated tumor en-block. The closure of the defect of the renal parenchyma and vessels’ defects was performed in regular fashion. The time of the renal ischemia did not exceed the accepted limits of clamping the renal artery. The pathology report revealed clear cell renal cell carcinoma Fuhrman grade 3, both for tumor and venous thrombus, clear resection margins. (Fig. 2)

In early postoperative period the patient had several episodes of hematuria, which were successfully managed with hemostatic medications. On day 7 the patient was successfully discharged with no complaints. At the discharge the hemoglobin level was 126g/l, ultrasound of the operated kidney showed no hydronephrosis, inflammation of the renal parenchyma and accumulation of fluid in perirenal space. The diagnosis at the discharge – Cancer of the right kidney pT3aN0M0 stage 3.

Two weeks afterwards the patient was urgently admitted to the urology department with complaints of hematuria, right back pain, fever during one day. On ultrasound of the right kidney the uretero-hydronephrosis was revealed, right ureter was found distended along whole its way down to the urinary bladder, in perirenal space next to the renal suture the accumulation of fluid was found sized 6\*3cm. The diagnosis at the admission was set as following – Ca ren

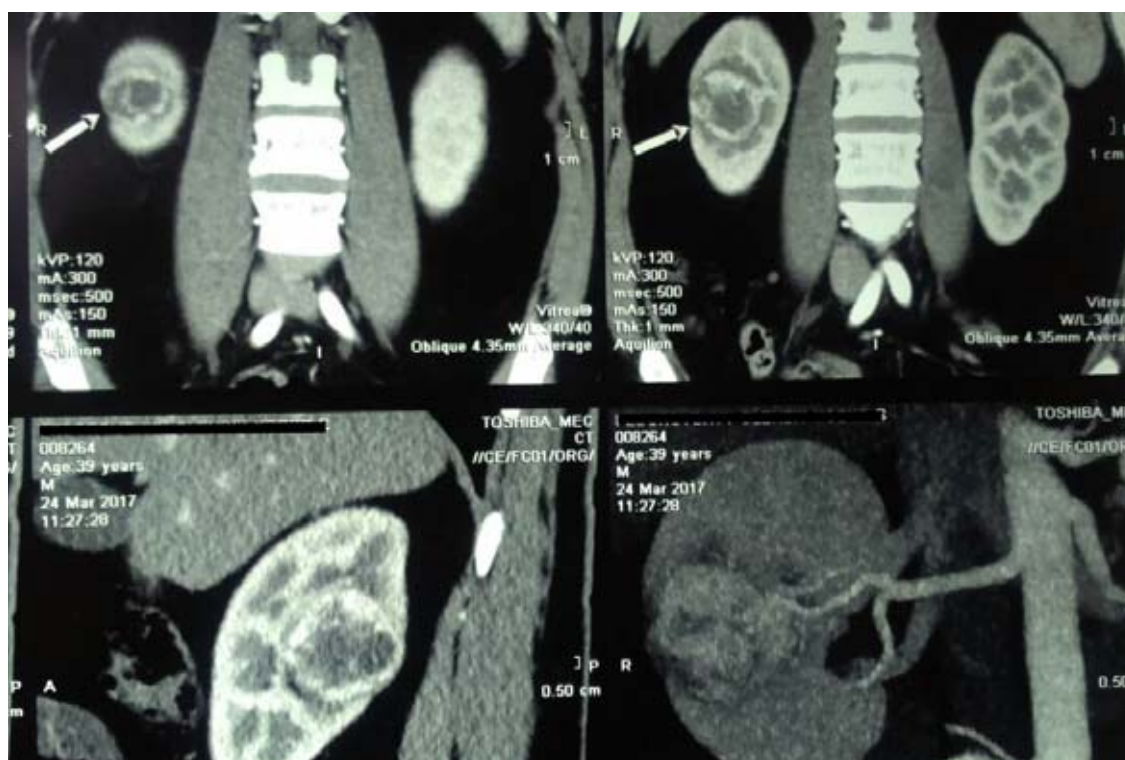


Figure 1. CT scan of kidney tumor

dextra stage 3, status post partial nephrectomy, renal bleeding, acute obstructive right-sided ureterohydronephrosis, perirenal hematoma (urinoma?). The patient was urgently operated with ureteropyelotomy, removal of blood clots from the ureter, stenting right kidney. No signs of current bleeding from the renal parenchyma was found at the moment of surgery. Postoperative course was uneventful, and on day 7 the patient was discharge with no complaints. The hemoglobin level was 124g/l.

Five days later the patient was again, for the third time urgently admitted to the urology department with symptoms of acute urinary retention and hemotamponade of the urinary bladder. For next three days the patient was managed in the intensive care unit due to massive blood loss with hemotransfusion and hemostatic medication. Upon stabilization of the overall condition on day 3 the patient underwent the contrast CT of the kidney, which revealed the clotted remnants of two segmental arteries and arteriovenous fistulas with connection to the collective system of the kidney.

For further treatment the patient was transferred to the endovascular department at the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, where the patient successfully underwent transfemoral embolization of two branches of renal artery, forming the renal artery- renal pelvis fistula in the area of the bed of the removed tumor. (Fig. 3). The patient was discharged on day 3<sup>rd</sup> day after undergoing the embolization of the renal artery branches. One month later the stent was removed. The CT scan of the chest and abdomen one year after initial surgery showed

well-functioning both kidneys, normal creatinine levels, no signs of local recurrence or metastatic disease.

**Discussion.** The kidney cancer surgery deals with two major issues – removing the tumor with margin of healthy renal parenchyma, and preserving as much as possible of



Figure 2. Macroscopic appearance of the tumor



**Figure 3. Angiography of the arterio-venous fistula with connection to the collective system of the kidney**

renal parenchyma. The priority in renal cancer surgery is always on nephron-sparing approach, as this preserves most of the functioning kidney, thus preventing onset of chronic kidney failure and potential cardio-vascular mortality in 10-15 years from after the nephrectomy [3-4]. Nowadays it is well established that oncological outcomes after PN are comparable to such of RN both for low-risk tumors and locally advanced disease. [1-2][16-18] It is noteworthy that PN is more challenging procedure compared to RN and requires more complex surgical approach and experienced surgical team. The anticipated rate of postoperative complications is higher than after RN. Thus, early post-operative period after PN has a greater burden of perioperative morbidity such as urinary fistulas and bleedings, which might lead to life-threatening conditions. [8-9]

Central intraparenchymal location of the tumor adjacent to the renal hilum is considered to be most complex surgical case, which justifies either laparoscopic nephrectomy or open partial nephrectomy. The P.A.D.U.A. nephrometry score is highly valuable tool in making a decision regarding treatment approach. The expertise of a surgeon is a final argument in selecting a surgical plan, based on the anticipated complications. The most common complications after PN in case of centrally located intraparenchymal tumors are urinary fistulas and bleedings due to arteriovenal fistulas and pseudoaneurisms. [10-12] In rare arduous cases, e.g. centrally located tumors with vascular invasion, patient could develop other anatomical and vascular abnormalities. Among them – “renal artery – renal pelvis” fistula. This condition manifests with intermittent hematuria, clotting of the ureter and pelvis with subsequent renal colic symptoms. As to our knowledge no cases of arterio-pelvic fistulas after partial nephrectomy in patients with centrally located tumors stage pT3a had been previously reported. [19]

The fact of formation of arterio-pelvic (or caliceal) fistula is a dangerous and high-threatening phenomenon. Due to low stability and predictability of renal artery – renal pelvis fistula detrimental blood loss could occur. Accordingly, urologists should take into account the possibility of such complication in centrally localized tumors and be very caution.

Our case demonstrates the multidisciplinary and multimodal approach to treating kidney cancer lesions that may provide successful organ-preserving results even in complex cases with rare complications. This example emphasizes the importance of tight junction between surgical, radiological and interventional teams. The advantages of angiographic embolization have been shown by many studies. These techniques proved their effectiveness and higher safety compared to the classical approaches to perioperative bleeding. [20-22] Thus, endovascular surgery should be considered as suitable way to deal with post-operative complications in kidney surgery.

**Conclusion.** Kidney-preserving surgery for complex kidney cancer cases bears the risks of perioperative morbidity, including life-threatening bleeding, although has better long-term survival prognosis. Main reasons of post-operative hemorrhage include pseudoaneurisms and arteriovenal fistulas, but rare causes as renal artery – renal pelvis fistula should be taken into account. Multimodal oncoursurgical and endovascular approach to treating kidney cancer lesions may yield successful nephron-sparing results in most complex cases.

## REFERENCES

1. Lai, T. C., Ma, W. K., & Yiu, M. K. (2016). *Partial nephrectomy for T1 renal cancer can achieve an equivalent oncological outcome to radical nephrectomy with better renal preservation: the way to go.* *Hong Kong Medical Journal*.
2. Van Poppel, H., Da Pozzo, L., Albrecht, W., Matveev, V., Bono, A., Borkowski, A., ... & Marreaud, S. (2011). *A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma.* *European urology*, 59(4), 543–552.
3. Jeldres, C., Patard, J. J., Capitanio, U., Perrotte, P., Suardi, N., Crepel, M., ... & Pfister, C. (2009). *Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics.* *Urology*, 73(6), 1300–1305.
4. Mitchell, R. E., Gilbert, S. M., Murphy, A. M., Olsson, C. A., Benson, M. C., & McKiernan, J. M. (2006). *Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger.* *Urology*, 67(2), 260–264.
5. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. Y. (2004). *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.* *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296–1305.
6. Zini, L., Perrotte, P., Capitanio, U., Jeldres, C., Shariat, S. F., Antebi, E., ... & Karakiewicz, P. I. (2009). *Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality.* *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 115(7), 1465–1471.
7. Klatte, T., Ficarra, V., Gratzke, C., Kaouk, J., Kutikov, A., Macchi, V., ... & Russo, P. (2015). *A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy.* *European urology*, 68(6), 980–992.
8. Stephenson, A. J., Hakimi, A. A., Snyder, M. E., & Russo, P. (2004). *Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort.* *The Journal of urology*, 171(1), 130–134.
9. Lesage, K., Joniau, S., Fransis, K., & Van Poppel, H. (2007). *Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal*



tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *European urology*, 51(3), 614–620.

10. Albani, J. M., & Novick, A. C. (2003). Renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy: three case reports and a literature review. *Urology*, 62(2), 227–231.

11. Polascik, T. J., Pound, C. R., Meng, M. V., Partin, A. W., & Fray, F. (1995). Partial nephrectomy: technique complications and pathological findings. *The Journal of urology*, 154(4), 1312–1318.

12. Kundu, S. D., Thompson, R. H., Kallingal, G. J., Cambareri, G., & Russo, P. (2010). Urinary fistulae after partial nephrectomy. *BJU international*, 106(7), 1042–1044.

13. Kutikov, A., & Uzzo, R. G. (2009). The RENAL nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *The Journal of urology*, 182(3), 844–853.

14. Ljungberg, B., Bensalah, K., Canfield, S., Dabestani, S., Hofmann, F., Hora, M., ... & Mulders, P. (2015). EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*, 67(5), 913–924.

15. Jung, S., Min, G. E., Chung, B. I., & Jeon, S. H. (2014). Risk factors for postoperative hemorrhage after partial nephrectomy. *Korean journal of urology*, 55(1), 17–22.

16. Fergany, A. F., Hafez, K. S., & Novick, A. C. (2000). Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *The Journal of urology*, 163(2), 442–445.

17. Maurice, M. J., Zhu, H., Kim, S., & Abouassaly, R. (2016). Survival after partial and radical nephrectomy for high-risk disease: A propensity-matched comparison. *Canadian Urological Association Journal*, 10(9–10), E282.

18. Breau, R. H., Crispen, P. L., Jimenez, R. E., Lohse, C. M., Blute, M. L., & Leibovich, B. C. (2010). Outcome of stage T2 or greater renal cell cancer treated with partial nephrectomy. *The Journal of urology*, 183(3), 903–908.

19. Venyo, A. K., & Shah, S. (2008). Lower Polar Aberrant Renal Vein—Renal Pelvis Fistula: A Rare Cause of Haematuria. *West African journal of medicine*, 27(4).

20. Gbneyli, S., Guç, M., Bozkaya, H., Zənar, C., Tizro, A., Korkmaz, M., ... & Oran, Ə. (2015). Endovascular management of iatrogenic renal arterial lesions and clinical outcomes. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 21(3), 229.

21. Nohara, T., Matsuyama, S., Kawaguchi, S., Miyagi, T., Seto, C., & Mochizuki, K. (2016). Usefulness of selective renal artery embolization for urinary fistula following partial nephrectomy: Two case reports. *Molecular and clinical oncology*, 5(1), 158–160.

22. Zhu, Y., Liu, Y., Zhang, J., & Lin, Z. (2014). Risk evaluation of selective renal arterial embolization in the treatment of delayed hemorrhage from renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy. *Cell biochemistry and biophysics*, 70(3), 1833–1839.

**РІДКІСНЕ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ  
НЕФРОН-ЗБЕРІГАЮЧОГО ХІРУРГІЧНОГО  
ВТРУЧАННЯ У КОМПЛЕКСІ З РТЗА  
У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ НИРКИ:  
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**

П. Яковлев, С. Ніколаєнко, Н. Зохлак, С. Пасичніков

**РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ  
НЕФРОН-СБЕРЕГАЮЩЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОМПЛЕКСЕ С РТЗА  
У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОЧКИ:  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

П. Яковлев, С. Николаенко, Н. Зохлак, С. Пасичников

# ВПЛИВ ПОДВІЙНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТФОРМІНУ ТА САКСАГЛІПТИНУ, НА ДОСЯГНЕННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Нікуліна Л.М.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м.Київ.

**Резюме.** У дослідженні за участю 31 пацієнта з ЦД 2 типу, ожирінням та неадекватним глікемічним контролем на тлі рекомендованої їм раніше монотерапії метформіном продемонстрована ефективність комбінованої терапії саксагліптином і метформіном. Групу порівняння склали 29 пацієнтів на монотерапії метформіном у дозі 2000 мг на добу. У більшості пацієнтів, що отримували саксагліптин у дозі 5 мг в комбінації з метформіном, відмічене зниження рівнів HbA<sub>1c</sub>, глюкози натще та постпрандіальної глікемії порівняно з початковими значеннями показників. Ці результати були також більш значимішими у порівнянні з результатами у групі монотерапії метформіном. Крім того, призначення комбінованої терапії сприяло покращенню функціональної активності β-клітин підшлункової залози. Отримані результати дозволяють рекомендувати дану схему комбінованої терапії при веденні хворих на ЦД 2 типу з ожирінням.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метформін, саксагліптин, комбінована терапія

**Актуальність теми.** Одним з найбільш поширених хронічних захворювань сучасності є цукровий діабет (ЦД). За останні 30 років кількість людей, хворих на ЦД, збільшилася в 4 рази, приблизно 1 з 11 дорослих у світі страждає на ЦД [2]. Експертами International Diabetes Federation (IDF), встановлено, що у 2017 році нараховувалося 451 мільйон дорослих (віком 18-99 років) з діабетом у всьому світі. Очікується, що до 2045 р. ці цифри зростуть до 693 мільйонів. При цьому, 90 % хворих мають діабет 2 типу [8].

ЦД 2 типу досяг статусу глобальної пандемії, поширюючись як у промислово розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [11]. Аналогічні тенденції спостерігаються й в Україні [4]. Абсолютно очевидно, що без ефективних програм контролю, лікування і профілактики ця тенденція буде наростати.

Основними цілями сучасних досліджень щодо ведення пацієнтів з ЦД 2 типу є оцінка впливу раннього інтенсивного глікемічного контролю на розвиток і прогресування захворювання та його ускладнень і виявлення клінічних переваг різних видів цукрознижувальної терапії [20]. Так, результати UKPDS – дослідження, що не має аналогів відносно тривалості спостереження, – демонструють необхідність як можна більш інтенсивного ведення пацієнтів з ЦД 2 типу [21].

Як підкреслюють R. Unnikrishnan та співавт. (2017), традиційно ожиріння та його кореляти – інсулінорезистентність (ІР), вважаються основними чинниками ризику розвитку ЦД 2 типу, однак останні дані показують, що рання втрата функції β-клітин підшлункової залози (ПЗ) відіграє важливу роль у патогенезі ЦД 2 типу. Вод-

ночас, в деяких випадках може переважати або порушення секреторної функції β-клітин, або ІР. Як правило, пацієнти з латентним діабетом мають надмірну вагу і порушення ліпідного обміну, і тільки пізніше у них з'являються клінічні ознаки ЦД 2 типу. Наявність ІР призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, що протягом тривалого часу може підтримувати нормальний вуглеводний обмін, а також запускає цілий каскад патологічних механізмів, що поглиблюють перебіг дисліпідемії та ожиріння. Знання особливостей етіології та патогенезу ЦД 2 типу є основою для розробки ефективних профілактичних і терапевтичних стратегій для припинення епідемії у популяціях з підвищеним ризиком [18].

Хворі на ЦД потребують комплексного лікування, що включає обмежене вживання в їжу простих вуглеводів, дозовану фізичну активність, нормалізацію маси тіла, а також використання антигіперглікемічних препаратів. Водночас, оскільки ЦД 2 типу є гетерогенною патологією, контроль перебігу захворювання не може бути забезпечений лише одним класом препаратів. Вибір медикаментозної стратегії є комплексним завданням і має бути адаптованим до індивідуальних особливостей кожного пацієнта. Раціональна медикаментозна терапія не лише призводить до нормалізації показників вуглеводного обміну і компенсації ЦД, але і знижує ризик розвитку асоційованих з ЦД ускладнень [3].

З позицій доказової медицини доведена наступна послідовність у виборі антигіперглікемічних препаратів, що використовують у лікуванні ЦД 2 типу, включаючи модифікацію способу життя і метформін на

першому етапі. Інтенсифікація терапії базується на альтернативному виборі препаратів сульфонілсечовини, тiazолідиндіонів, інкретин-асоційованої терапії та інгібіторів натрієвого котранспортю глюкози [2].

Згідно міжнародним рекомендаціям, препаратом першого лінії вибору для лікування ЦД 2 типу для пацієнтів з надмірною вагою, є метформін, що має виражену антидіабетичну дію – зниження показника глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) на 1,5-2,0 %. Вплив метформіну реалізується шляхом інгібування глікоконєнезу і глікогенолізу; збільшення чутливості тканин до інсуліну, посилення захоплення і утилізації глюкози; зменшення всмоктування глюкози з шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Серед додаткових ефектів метформіну – позитивний вплив на жировий обмін, помірне зниження маси тіла; позитивний впливає на рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності. Починають терапію з невеликих доз (500; 850 мг 1-2 рази на добу), поступово збільшуючи її впродовж 3-7 днів (до 2000 мг на добу) до нормалізації показників глікемії. Якщо пацієнт не досягає цільового рівня  $HbA_{1c}$  за 3 місяці лікування, такому хворому призначають комбіновану цукрознижувальну терапію [1].

Слід зауважити, що при веденні хворих на ЦД 2 типу існує ряд проблем, викликаних частим поєднанням діабету з іншими хворобами, такими як ожиріння, хронічна хвороба нирок, неалкогольна жирова хвороба печінки і серцево-судинні захворювання (ССЗ). У подібній ситуації лікар часто стикається з проблемою вибору цукрознижувальної терапії, оскільки наявність супутніх захворювань обмежує призначення ряду пероральних цукрознижувальних препаратів. З цієї точки зору великий інтерес викликає інгібітор дипептидилпептидази-4 (DPP-4) саксаглїптин, який характеризується не лише ефективністю відносно зниження рівня глікемії, але і низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, відсутністю збільшення ризику розвитку ССЗ і нейтральним впливом на масу тіла. Крім того, інгібітори DPP-4 можуть бути додані до цукрознижувальної терапії на будь-якому етапі лікування. Це відкриває широкі перспективи застосування саксаглїптину хворими на ЦД 2 типу з супутніми захворюваннями [13, 15].

Механізм дії інгібіторів DPP-4 заснований на дії інкретинів. Інкретини – це гормони ШКТ, що виробляються у відповідь на їжу і зумовлюють стимуляцію секреції інсуліну. В результаті дії інкретинів посилюється секреція інсуліну  $\beta$ -клітинами ПЗ, що дістало назву «інкретинний ефект». У хворих на ЦД 2 типу інкретинний ефект послаблений або зовсім зникає. Запропоновано інгібування ферменту DPP-4, що швидко інактивує природні інкретини відразу після їх секреції у кишечнику. Проте, при інгібуванні DPP-4 рівень і активність інкретинів підвищується, а їх дія подовжується, що у свою чергу підвищує рівень активних інкретинів. В результаті підвищується глюкозозалежна секреція інсуліну  $\beta$ -клітинами ПЗ, а секреція глюкагону  $\beta$ -клітинами пригнічується, що дозволяє ефективно контролювати як глікемію натще, так і після їжі [12, 14, 16].

Е. Вонога та співавт. (2016) оцінено ефективність і безпечність застосування саксаглїптину (2,5 і 5 мг на добу) у пацієнтів з ЦД 2 типу. Відсоток пацієнтів, які досягали  $HbA_{1c} < 7\%$  і  $\leq 8\%$ , був більшим при призначенні саксаглїптину, ніж плацебо, при цьому саксаглїптин добре переносився і покращував глікемічний контроль [7]. Аналогічні результати отримано В. Вайкау та співавт. (2017) в епідеміологічному дослідженні ( $n=1033$ ) використання саксаглїптину у Франції: середній рівень  $HbA_{1c}$  знизився до 7,0 %, а відсоток людей з  $HbA_{1c} < 7\%$  збільшився з 21 до 49 % (через  $24 \pm 3$  місяці від початку лікування). Середнє зменшення маси тіла склало – 1,8 кг [6]. Z. Wang та співавт. (2017) оцінений вплив монотерапії саксаглїптином на рівень глюкози та функцію  $\beta$ -клітин ПЗ хворих на ожиріння з нещодавно виявленим діабетом та аномальним метаболізмом жирів. Було проведено 24-тижневе рандомізоване контрольоване дослідження, в якому взяли участь 25 осіб з ожирінням і підвищеним рівнем глюкози натще та/або порушеною толерантністю до глюкози (середній вік 45 років). Пацієнти отримували саксаглїптин 2,5 мг або 5 мг на добу (група S2,5 або S5), метформін 1500 мг на добу (група Met). Антропометричні показники, жирові відкладення та біохімічні показники вимірювали до і після 24 тижнів втручання. У групах S5 і Met зареєстровано значне зниження рівню глюкози в плазмі крові натще і  $HbA_{1c}$  після 24-тижневого втручання. Проте, зниження рівнів глюкози у плазмі через 2 години у групі S5 було більшим порівняно з групою Met. IP (НОМА-IR) була знижена в групі S5 і групі Met, а функція  $\beta$ -клітин (НОМА- $\beta$ ) була поліпшена у цих групах. Проте, зміни в показниках, пов'язаних з ожирінням, включаючи окружність талії, окружність стегон, вагу, індекс маси тіла (ІМТ), жирові відкладення, відсоток вмісту жиру в організмі, були більшими у групі Met. За висновками авторів, монотерапія саксаглїптином може запобігати або затримати прогресування підвищеного рівня глюкози до цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з ожирінням [19].

Інгібітори DPP-4 разом з метформіном включені в рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американського коледжу ендокринологів (AACE/ACE) як препарати першої лінії для комбінованої терапії ЦД 2 типу на усіх етапах лікування [10]. В результаті проведених досліджень доведена ефективність і безпека застосування саксаглїптину в комбінації з метформіном [5, 17]. Так, J. Dou та співавт. (2018) проаналізовано дані 630 пацієнтів (66,5 % чоловіків; середній вік 50,1 роки; середній ІМТ 26,6 кг/м<sup>2</sup>; середній  $HbA_{1c}$  9,4 %). Середнє зниження  $HbA_{1c}$  було більше у при призначенні саксаглїптину з метформіном (-3,0 %), ніж саксаглїптину плюс плацебо (-2,1 %) або метформіну плюс плацебо (-2,8 %). Також при комбінованій терапії були більшими зміни вмісту глюкози у плазмі натще, 120-хвилинної постпрандіальної глюкози і 180-хвилинного тесту навантаження глюкозою, при цьому більше пацієнтів досягали терапевтичної глікемічної відповіді, ніж при будь-якій монотерапії. Гіпоглікемічні події спостерігалися у <2 % пацієнтів [9].

Отже, враховуючи переконливі аргументи сприятливого впливу на перебіг захворювання, інгібітори дипептидилпептидази-4, передусім саксагліптин, слід розглядати як групу цукрознижувальних препаратів першої лінії, разом з метформіном, у лікуванні хворих на ЦД 2 типу високого ризику з супутніми захворюваннями.

**Мета роботи:** вивчити вплив гіпоглікемічної терапії із застосування комбінації саксагліптину та метформіну на показники вуглеводного обміну і функціональну активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням для досягнення глікемічного контролю.

#### **Матеріали та методи:**

У дослідження було залучено 59 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням віком  $56,12 \pm 1,51$  років із середньою тривалістю основного захворювання  $4,5 \pm 1,91$  роки. Індекс маси тіла (ІМТ) досліджуваних пацієнтів становив  $34,5 \pm 0,74$  кг/м<sup>2</sup>, тобто всі пацієнти мали певний ступінь ожиріння та не приймали гіполіпідемічних препаратів.

Критеріями включення у дослідження були: наявність підписаної інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні, вік понад 18 років, встановлений діагноз ЦД 2-го типу та ожиріння. У всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні не було досягнуто цільового рівня HbA<sub>1c</sub> на монотерапії метформіном чи дієтотерапії протягом 12-ти тижнів.

Критеріями виключення із дослідження були: наявність ЦД 1 типу, вагітність, лактація, діабетичний кетоацидоз, непереносимість препаратів метформіну та похідних ДПП-4, діабетична прекома чи кома, тяжкі порушення функції нирок, печінки, гостра чи хронічна серцева недостатність, дихальна недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі, інші стани чи хвороби, які можуть вплинути на результати дослідження.

31-му пацієнту, які до моменту включення в дослідження отримували метформін в дозі 1500-2000 мг/добу на тлі декомпенсації ЦД 2 типу, було призначено комбіновану терапію метформіном 2000 мг/д + саксагліптин 5 мг/д.

Другу групу склали 29 пацієнтів на монотерапії метформіном про титрованої до дози 2000 мг/д. До включення в дослідження пацієнти дотримувалися дієтотерапії.

У період підбору дози гіпоглікемічного препарату за пацієнтами здійснювалося спостереження через 2, 4, 8 і 12 тижнів, для досягнення цільових значень глікемії натще та постпрандіальної глікемії, а також попередження глікемічних станів. Крім того, всі пацієнти перед даним дослідженням пройшли навчання у школі діабету та повинні були дотримуватися дієтотерапії згідно рекомендацій ADA «Standards of Medical Care in Diabetes – 2018».

Під час дослідження, один раз на три місяці проводився контроль за ефективністю терапії, дотриманням хворим протоколу дослідження, щоденника самоконтролю та щоденника харчування.

Клінічне обстеження включало скарги хворого та анамнез захворювання; об'єктивні дані, визначення загальноклінічних, біохімічних та гормональних показників крові, результати спеціальних методів обстеження. Також урахувалися дані амбулаторних і стаціонарних карт, виписки з історії хвороби.

Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівень глікемії в плазмі крові натще (ГН), постпрандіальну глікемію (ППГ) і рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>).

Інсулінорезистентність і функціональну активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози визначали за допомогою індексів НОМА-IR і НОМА- $\beta$ . Ступінь IP визначали за допомогою індексу НОМА-IR, використовуючи формулу: (глікемія натще (ммоль/л) Ч інсулін (мкОД/мл)) / 22,5. Нормальним вважали НОМА-IR < 2,77. Функціональну активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози оцінювали за формулою: (20Чінсулін (мкОД/мл)) / (глікемія натще (ммоль/л) – 3,5).

Проведено порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну та функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози у обстежуваних пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням до і після певного виду лікування, порівняння показників між собою та з показниками норми.

Біохімічні показники визначали, використовуючи ферментний метод на біохімічному аналізаторі Cobas 6000, використовуючи тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія). HbA<sub>1c</sub> визначали імунотурбометричним методом на аналізаторі Cobas 6000 із тест системою Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень інсуліну визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000. Проінсулін визначали твердофазним імуноферментним методом (ELISA) за допомогою аналізатора ZenTech S.A. (Бельгія). Рівень C-реактивного пептиду визначали у сироватці венозної крові методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на автоматичному аналізаторі Immulite (Siemens AG, Німеччина).

Згідно нормативам методу, який було використано у роботі, концентрація ІРІ натще вважалася нормальною, якщо не перевищувала 24,9 мкОД/мл.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням пакету програми «Statistica 10» із використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Відмінності вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

Дослідження проводилося з дотриманням усіх вимог Гельсінської декларації, а також Державного експертного центру України для клінічних випробувань.

#### **Результати дослідження.**

У всіх обстежуваних пацієнтів перед дослідженням спостерігалися клінічні ознаки гіперглікемії, які були лабораторно підтвердженими. Також у ході дослідження вуглеводного обміну, було виявлено незадовільний контроль глікемії, що зумовлено попереднім лікуванням. Тому обидвом групам пацієнтів скориговано медикаментозну терапію згідно алгоритму лікування ЦД 2 типу.



Порівняльна характеристика основних показників до та після лікування обох обстежуваних груп.

Показник, норма	Групи			
	1 (n=31)		2 (n=29)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глікемія, натще ммоль/л 4,1 – 6,0	10,1±2,5	8,1±2,8	9,8±3,1	9,2±1,9
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л < 7,8	12,47±1,93	9,53±1,64	11,21±1,52	10,65±1,92
HbA1c, % 4,8 – 5,9	9,64±0,71	7,97±0,36	9,29±1,4	8,91±1,1
Проінсулін (пмоль/л) 0,5 – 6,1	10,2±9,44	8,4±5,86	9,9±10,52	8,8±9,23
Інсулін (мкОД/мл) 3 – 25	19,12±1,59	15,37±1,27	18,64±1,94	18,01±1,36
C-пептид, нг/мл 0,81 – 3,85	2,2±1,7	3,8±1,4	2,4±1,5	2,5±1,8
НОМА-β 50-100%	47,9±22,92	66,8±18,32	49,2±33,44	55,1±26,51
НОМА-IP < 2.5	8,62±1,21	4,43±1,94	8,11±1,43	5,91±1,64

У ході дослідження, через 24 тижні був виявлений позитивний вплив комбінованого лікування на вуглеводний обмін. Рівень глюкози натще в I групі знизився в середньому на 2,0±0,31 ммоль/л (20%),  $p < 0,05$ , у другій групі зниження ГН не досягло статистичної значимості, спостерігали зниження близько на 0,6±1,2 ммоль/л (6%),  $p > 0,05$ . ППГ знизилася в першій групі приблизно на 2,94±1,23 ммоль/л (30,84%),  $p < 0,05$ , в другій групі в середньому на 0,56±1,4 ммоль/л (4,99%),  $p > 0,05$ . Рівень HbA1c у I групі знизився в середньому на 1,67±1,2% (17,32%),  $p < 0,05$ , у другій групі – в середньому на 0,38±0,84% (4,09%),  $p > 0,05$ . На тлі обох видів лікування гіпоглікемічних реакцій не відзначалося.

Рівень інсуліну у першій групі лікування зменшився до 15,37±1,27 мкОД/мл, що складає 19,6%,  $p < 0,05$ , а при застосуванні монотерапії метформіном зниження базального інсуліну складало в середньому 0,63±1,56 мкОД/мл (3,37%),  $p > 0,05$ . Отримано зниження в обох групах показника проінсуліну. Так, на фоні комбінованої терапії рівень проінсуліну знизився на 1,8±3,54 пмоль/л (17,65%),  $p < 0,05$ , а у другій групі на 1,1±7,64 пмоль/л (11,11%),  $p < 0,05$ . Тобто, спостерігаємо позитивний вплив подвійної терапії на функцію β-клітин підшлункової залози. Крім того, про функцію β-клітин ПЗ свідчить показник НОМА-β, який у першій групі достовірно підвищився на 18,9 ум.од. (28,3%),  $p < 0,05$ , на відміну від монотерапії де показник збільшився на 5,9 ум.од. (10,7%),  $p > 0,05$ .

Важливо зазначити, що рівень C- пептиду також значимо підвищився у групі із застосуванням саксагліптину, і складав 3,8±1,4 нг/мл, що на 1,6±1,2 нг/мл (72,7%),  $p < 0,05$ , більше чим показник до лікування. Саме тоді у групі із застосуванням метформіну показник майже не змінився – 2,5±1,8 нг/мл, що на 0,1 нг/мл (4,2%) більше,  $p > 0,05$ . Покращення вищенаведених показників під впливом комбінованої терапії свідчать про зменшення

глюкозотоксичності, а також покращення функції β-клітин підшлункової залози.

Рівень НОМА-IP зменшився достовірно в обох групах, але значень норми не вдалося досягти у жодній групі. Так, у групі комбінованого лікування показник знизився на 4,19 ум.од (48,6%),  $p < 0,05$ , а у групі монотерапії – на 2,2 ум.од (27,1%),  $p < 0,05$ . Та все ж таки зниження індексу імунорезистентності у першій групі більш виражене, що має кореляційний зв'язок з глікемією натще ( $r=0,39$ ), та свідчить про зниження глікемії натще головним чином за рахунок зменшення інсуліно-резистентності. Отже, можна свідчити про покращення утилізації глюкози на периферії та поліпшення чутливості тканин до власного інсуліну.

#### Обговорення.

В дослідженні вивчено вплив комбінованої терапії із застосуванням саксагліптину та метформіну на вуглеводний обмін та функціональну активність β-клітин підшлункової залози у хворих цукровим діабетом 2 типу та ожирінням, які потребували корекції терапії. Згідно отриманих результатів, через 24 місяці лікування, виявлено позитивну динаміку HbA1c, достовірно зниження глікемії натще та постпрандіальної глюкози в першій групі лікування. Саме тоді у другій групі лікування із застосуванням монотерапії метформіном, зниження рівнів вуглеводних показників не досягло статистичної достовірності.

Кореляційний аналіз показав зв'язок між зниженням НОМА-IP та глікемією натще у першій групі хворих, що свідчить про покращення утилізації глюкози на периферії. Також в дослідженні виявлено покращення функції β-клітин підшлункової залози під впливом комбінованої терапії, що підтверджується підвищенням індексу НОМА-β, зниженням інсуліну та проінсуліну, в той час як при монотерапії ці показники не досягли достовірного значення.



Отже, ми можемо стверджувати про покращення вуглеводного обміну та функціональної активності  $\beta$ -клітин у хворих ЦД 2 типу з ожирінням, під впливом подвійного лікування метформіном та саксагліптіном. Та все ж таки ідеального глікемічного контролю у жодного хворого у цій групі не було досягнуто. Як і хворим другої групи з використанням монотерапії метформіном, в яких більшість досліджуваних показників не досягли рівня статистичної достовірності.

#### Висновок.

1. В результаті корекції терапії шляхом додавання саксагліптину до метформіну, у хворих цукровим діабетом 2 типу з ожирінням, отримані більш виражені результати показників вуглеводного обміну, у вигляді зниження глікованого гемоглобіну, глюкози натще та постпрандіальної глюкози, що може свідчити про покращення глікемічного контролю, але все таки нормальних значень вищезазначених показників не вдалося досягти жодному хворому в даній групі. То ж у такому випадку можна розглядати ще певну корекцію в лікуванні, можливо із застосуванням потрійної терапії.

2. Використання комбінованої терапії саксагліптіном та метформіном у хворих ЦД 2 типу та ожирінням призвело до покращення функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози, у вигляді підвищення індексу НОМА- $\beta$  та зниження показників інсуліну та проінсуліну.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Древаль АВ, Мясникова ИВ, Триголосова ИВ, составители. *Метформин – препарат выбора в лечении сахарного диабета 2 типа: пособие для врачей.* М.: ЭЛЕКС-КМ; 2009. 34 с.
2. Мохорт ТВ. Рациональный выбор антигипергликемической терапии в практике интерниста. *Мед. новости.* 2018;(3):49-55.
3. Паньків ВІ. Можливості медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2013;(5):107–12.
4. Халангот МД. Епідеміологічна характеристика цукрового діабету першого та другого типів за даними загальнонаціонального популяційного реєстру хворих [автореферат дисертації]. Київ: Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко АМН України; 2009. 41 с.
5. Ambler A, Lious D, Fogelfeld L. Combination of saxagliptin and metformin is effective as initial therapy in new-onset type 2 diabetes mellitus with severe hyperglycemia.
6. Balkau B, Charbonnel B, Penformis A, Chraïbi N, Lahouegue A, Faure C, et al. The use of saxagliptin in people with type 2 diabetes in France: The Diapazon Epidemiological Study. *Diabetes Ther.* 2017 Oct;8(5):1147–1162. doi: 10.1007/s13300-017-0311-2.
7. Bonora E, Bryzinski B, Hirshberg B, Cook W. A post hoc analysis of saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes stratified by UKPDS 10-year cardiovascular risk score. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 May;26(5):374-9. doi: 10.1016/j.numecd.2015.11.004.
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
9. Dou J, Ma J, Liu J, Wang C, Johnsson E, Yao H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):590-598. doi: 10.1111/dom.13117.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of clinical endocrinologists and American College of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017 Feb;23(2):207-238. doi: 10.4158/EP161682.CS.
11. Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care.* 2012 May;35(5):943-4. doi: 10.2337/dc12-0298.
12. Hoist JJ, Lasalle JR. An overview of incretin hormones. *J Fam Pract.* 2008 Sep;57(9 Suppl):S4-9.
13. Lo Re V, Carbonari DM, Saine ME, Newcomb CW, Roy JA, Liu Q, et al. Postauthorization safety study of the DPP-4 inhibitor saxagliptin: a large-scale multinational family of cohort studies of five outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017 Jul 31;5(1):e000400. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000400.
14. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes.* 2010 May;59(5):1117-25. doi: 10.2337/db09-1899.
15. Men P, Li XT, Tang HL, Zhai SD. Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 May 22;13(5):e0197321. doi: 10.1371/journal.pone.0197321.
16. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycaemic control. *Eur J Intern Med.* 2009 Jul;20 (Suppl 2):S319-28. doi: 10.1016/j.ejim.2009.05.010.
17. Panagoulas GS, Doupis J. Clinical utility in the treatment of type 2 diabetes with the saxagliptin/metformin fixed combination. *Patient Prefer Adherence.* 2014 Feb 15;8:227-36. doi: 10.2147/PPA.S34089.
18. Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, Mohan V. Type 2 diabetes: demystifying the global epidemic. *Diabetes.* 2017 Jun;66(6):1432-42. doi: 10.2337/db16-0766.
19. Wang Z, Xu D, Huang L, Zhang T, Wang J, Chen Q, et al. Effects of saxagliptin on glucose homeostasis and body composition of obese patients with newly diagnosed pre-diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:77-85. doi: 10.1016/j.diabres.2017.05.012.
20. Weisman A, Fazli GS, Johns A, Booth GL. Evolving trends in the epidemiology, risk factors, and prevention of type 2 diabetes: a review. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):552–564. doi: 10.1016/j.cjca.2018.03.002.
21. Wiehl M. Type 2 diabetes mellitus. 15 Years UKPDS. *Med Monatsschr Pharm.* 2014 Jul;37(7):275-6.
22. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.

**ВЛИЯНИЕ ДВОЙНОЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И САКСАГЛИПТИНОМ, НА ДОСТИЖЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ**

*Никулина Л.М.*

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев.*

**Резюме.** В исследовании с участием 31 пациента с СД 2 типа, ожирением и неадекватным гликемическим контролем на фоне рекомендованной им ранее монотерапии метформинном продемонстрирована эффективность комбинированной терапии саксаглиптином и метформинном. Группу сравнения составили 29 пациентов на монотерапии метформинном в дозе 2000 мг в день. У большинства пациентов, которые получали саксаглиптин в дозе 5 мг в комбинации из метформинном, отмечено снижение уровней HbA<sub>1c</sub>, глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии в сравнении с начальными значениями показателей. Эти результаты были также более значимыми в сравнении с результатами в группе монотерапии метформинном. Кроме того, назначение комбинированной терапии способствовало улучшению функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную схему комбинированной терапии при ведении больных СД 2 типа с ожирением.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ожирение, метформин, саксаглиптин, комбинированная терапия

**EFFECT OF DOUBLE HYPOGLYCEMIC THERAPY WITH METFORMIN AND SAXAGLIPTIN, ON ACHIEVEMENT OF GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ADJUVANT OBESITY**

*Nikulina Liliia*

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev*

**Abstract.** The main goals of the current research on the management of patients with type 2 diabetes are the assessment of the effects of early intensive glycemic control on the development and progression of the disease and its complications and the discovery of the clinical benefits of various types of hypoglycemia. Given the convincing evidence of beneficial effects on the course of the disease, inhibitors of dipeptidyl peptidase-4, primarily saxagliptin, should be considered as a group of first-line hypoglycemic therapy, along with metformin, in the treatment of patients with high-risk type 2 diabetes with concomitant diseases.

In a study involving 31 patients with type 2 diabetes, obesity and inadequate glycemic control, on the background of recommended monotherapy metformin, the effectiveness of combination therapy with saxagliptin and metformin was demonstrated. The comparison group consisted of 29 patients with monotherapy metformin at a dose of 2000 mg per day. In most patients receiving saxagliptin at a dose of 5 mg in combination with metformin, a decrease in HbA<sub>1c</sub>, glucose uptake and postprandial glycaemia was observed compared to baseline values. These results were also more significant compared to the metformin monotherapy group. In addition, the appointment of combination therapy contributed to the improvement of functional activity of  $\beta$ -cells of the pancreas. The obtained results allow us to recommend this scheme of combination therapy for the management of patients with type 2 diabetes with obesity.

**Key words:** type 2 diabetes, obesity, metformin, saxagliptin, combination therapy

# LONG-TERM FUNCTIONAL AND HISTOLOGICAL OUTCOMES OF RAT'S SCIATIC NERVE RECOVERY AFTER SEVERE INJURY AND EXPERIMENTAL TREATMENT WITH SILICON MICROWIRES

Volodymyr V. Likhodiievskiy<sup>1</sup>, Alina V. Korsak<sup>1</sup>, Serhii S. Olefir<sup>1</sup>, Anna O. Zabala<sup>1</sup>, Marya R. Bukovska<sup>2</sup>, Marya V. Turiy<sup>2</sup>, Alla I. Klimovska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> V.Ye. Lashkaryov Institute for Semiconductor Physics NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

---

Severe peripheral nerve injuries both with traumatic limb amputations constitute a substantial part in all limb injuries especially during armed conflicts.

For nerve grafting, nerve fibers alignment and fabrication of mind-controlled prosthetic limbs the concept of regenerative nerve implants with peripheral nerve interfacing was proposed.

Silicon showed ideal properties not only for microelectronic devices fabrication but also as a favorable growth medium for neurons in vitro.

This study aimed at evaluating the impact of silicon wires as a part of nerve conduit on motor and sensory recovery simultaneously with distal nerve stump neurotization using rat sciatic nerve injury model.

**Materials and methods.** We performed experiments on 33 male Wistar rats that were divided into the following groups: I – sham-operated, II – those which received right sciatic nerve transection with 10 mm gap formation with autoneurografting, III – with 10 mm nerve gap bridged by allogenic decellularized aorta with 4% carboxymethylcellulose hydrogel, IV – with 10 mm gap bridged by allogenic decellularized aorta with 4% carboxymethylcellulose hydrogel and aligned p-type boron-ligated silicon wires.

12 weeks after operation all rats were examined using von Fray filaments and by Walking track analysis method. For histological analysis right sciatic nerves were harvested. Frozen sections were stained with H&E and nitric silver impregnation was performed. At distal nerve stump nerve fibers density was calculated. The obtained results were compared using nonparametric statistical tests.

**Results.** The histological analysis revealed differences in tissue reaction patterns between rats from autoneurografting group and conduit grafting groups.

Histomorphometric data showed that nerve fibers density in rats from group IV was significantly higher than that in rats from group III (aorta+hydrogel grafting), but remained lower than in group II (autoneurografting).

Morphometric data were supported by functional tests data: rats from group IV demonstrated higher values of SFI than those in group III and same as those in group II.

**Conclusions.** According to histological and functional data we can presume that use of silicon wires as a part of hollow conduit improves results of injured sciatic nerve regeneration.

**Key words:** Peripheral nerve injury, peripheral nerve interface, silicon wires

---

## Introduction.

According to large retrospective statistical surveys all traumatic extremities injuries are often accompanied by severe injuries of peripheral nerves and nervous plexus both in peace and wartime [3, 15, 18, 22].

At the same time data on extremities injuries among military personnel during wartime show that traumatic amputations and limb loss are also frequently observed especially during current armed conflicts [25, 26].

Nowadays autoneurografting is considered the gold-standard method for severe nerve injury treatment [21], such as Sunderland 5 degree (Class III, Neurotmesis),

nevertheless, alternative strategies such as nerve conduits for nerve gap bridging are developing [24].

New concept for amputee's rehabilitation includes applying of new functional prosthetic limbs that can interact with the patient's nervous system [10, 20, 27].

Keeping in mind problems of axonal guidance and the need for peripheral nerve interface formation a new concept of regenerative hollow nerve implants was developed [4, 5 8].

This kind of nerve conduits is composed of hollow tube with longitudinally oriented electrodes. Such regenerative nerve implants can fit not only for axonal guidance but also

for nerve interface formation for effective, safe and stable connection between peripheral nerve and the external device [6, 7].

Silicon, as semiconductor, seems to be a promising material not only for microelectronics but also can be used as neuron growing medium due to close adherence of neuronal branches to silicon crystals in vitro [11, 12]. Taking this into account, we can hypothesize that silicon wires are perspective for regenerative implant fabrication .

#### **Aim**

Current experimental study aimed at estimating the silicon wires impact on motor and sensory hind limb recovery both with neurotization of conduit site and distal nerve stump using rat sciatic nerve severe injury model.

#### **Materials and Methods**

The experimental research was performed on 33 2-4 month old male Wistar rats, housed 4 per cage in conditions of natural light-dark cycle and free access to water and food.

All surgical manipulations were performed under general anesthesia (40 mg/kg thiopentone, intraperitoneally). All manipulations were conducted according to the “Rules of work using experimental animals”, approved by order of the Ministry of Health of Ukraine.

According to experimental aim rats were divided into the following groups:

I sham-operated (n= 3) – only surgical access to right sciatic nerve was performed followed by the surgical wound closure.

II Autoneurografting (n= 10) – the exposure of the right sciatic was followed by its transection at the mid-thigh with 10 mm nerve gap formation (Sunderland V injury model). The removed nerve trunk fragment was used for nerve gap bridging and sutured to proximal and distal nerve stumps with 4 epineural sutures from each side (10/0 Daflon, B.Braun, Germany) [9]

III Allogenic aorta grafting (n= 10) – the right sciatic nerve was exposed and transected with 10 mm gap formation as described before. The nerve gap was bridged with 10 mm allogenic decellularized aorta that was sutured to nerve stumps with two n-like stiches on each side (10/0 Daflon, B.Braun, Germany) [9]. Decellularization was performed by freeze-thaw cycles as described in Rodriguez et al, 2012 [19].

III Silicon wires grafting (n=10) – the right sciatic nerve was exposed and transected with 10 mm gap formation as described before. The nerve gap was bridged with 10 mm allogenic decellularized aorta containing 4% carboxymethylcellulose hydrogel (Mesogel, Linteks, Russian Federation) and longitudinally oriented silicon wires (p-type, Boron-ligated). Conduit was sutured to nerve stumps with two n-like stitches on each side.

During microsurgery x3,5 head magnifier Konus vuemax-pro (Konus, PRC) was used. In each animal surgical wound was closed with silk sutures (4/0 Silkam, Bbraun). All animals were monitored and housed in warm recovery cage until complete recovery from general anesthesia.

We used silicon wires obtained from V.Ye. Laskaryov Institute for semiconductor physics NAS of Ukraine. Silicon whiskers were fabricated by Vapor-Liquid-Solid (VLS) method in a cold wall Catalytic Chemical Vapor Deposition (Cat-CVD) chamber [13].

After fabrication silicon wires were pre-cleaned with isopropanol, deionized water and treated with hydrofluoric acid to remove surface oxide layer. After surface preparation wires were cleaned with deionized water and sterilized via dry heating.

12 weeks after operation rats from each experimental group were evaluated for motor function recovery using Walking track analysis method with Sciatic Function Index calculation using McKinnon formula [23].

Rats were also evaluated for sensory function recovery using von Fray Filaments set (Aesthesio set, Ugo Basile, Italy).

after the functional testing animals were sacrificed by decapitation under thiopentone overdose. Right sciatic nerve was harvested for histological examination. After formalin fixation, longitudinal frozen slices were prepared and stained with H&E, impregnated with nitric silver [1], examined and photographed using light microscope Olympus BX51 and attached digital camera Olympus Zoom 4040 (Olympus, Japan). Obtained digital photos were processed with ImageJ ver. 1.5 (NIH, USA, freeware) software for biomedical images examination.

At conduit site, distal neuroma and distal nerve stump nerve fibers density were counted using the formula described in Yuri Chaikovsky work (personal communications).

Statistical analysis was performed with SPSS Statistics Base v.22 software (IBM, USA, Bogomolets National Medical University academic license #128 since 01.08.2016).

Distribution of obtained data was analyzed using Kolmogorov-Smirnov test, also Friedman’s and T-test for paired samples tests were used, we consider difference at significance level  $p < 0.05$ .

#### **Results**

##### **Histology results**

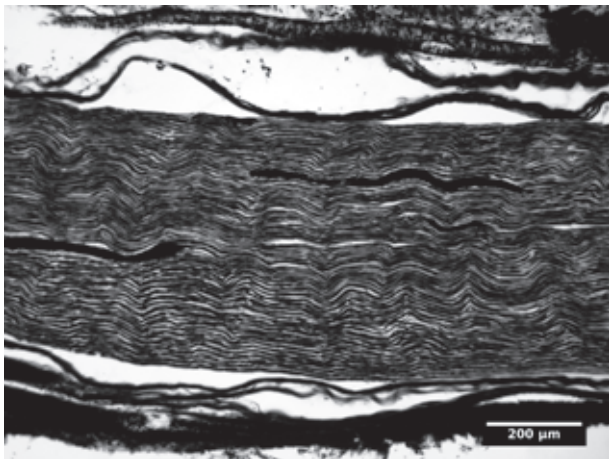
12 weeks after sham-operation histological analysis of sciatic nerve in group I (sham-operated) revealed normal sciatic nerve structure: longitudinally-oriented nerve fibers formed bundles that were separated with thin layers of connective tissue. Myelinated nerve fibers had clear outlines. Blood vessels were equally disturbed (Fig.1).

Nerve fibers density was  $10077,33 \pm 211,88 \text{ mm}^{-1}$  (Mean $\pm$ S.D.)

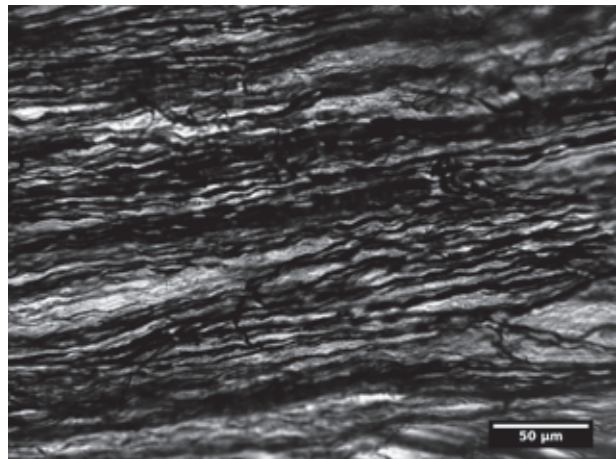
12 weeks after operation macroscopic evaluation revealed proximal and distal nerve stumps connected to graft site with two regenerative neuromas: proximal and distal.

In experimental group II (autoneurografting) at graft site light microscopy revealed thin newly-formed myelinated nerve fibers. Despite the relatively poor vascularization, majority of them passed orderly and formed nerve bundles that were separated one from another

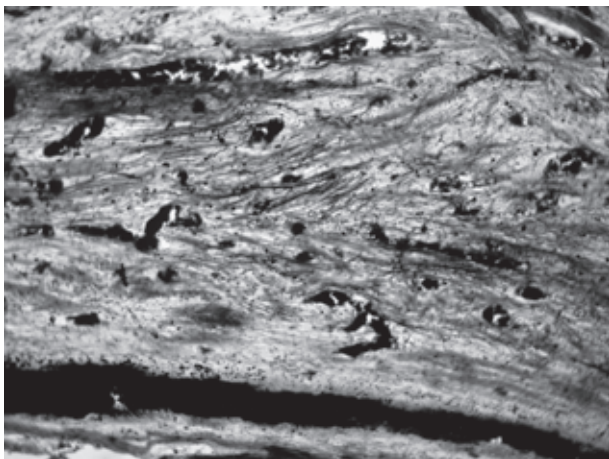




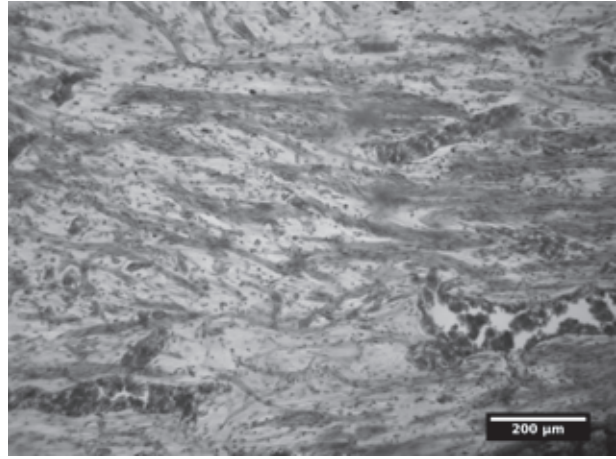
*Fig.1. Mid-thigh of sciatic nerve. Sham-operated group. Nitric silver impregnation.*



*Fig.2. Graft site. II group (autoneurografting), 12 weeks after operation. Nitric silver impregnation.*



*Fig.3. Graft site. III group (Grafting by decell. aorta with hydrogel) Nitric silver impregnation*



*Fig.4. Graft site. III group (Grafting by decell. aorta with hydrogel) Hematoxylin and eosin.*

with moderate amount of connective tissue, and had equal distribution (Fig.2).

Distal neuroma site contain and great amount of the newly-formed nerve fibers. Majority of them were thin and passed chaotically, having unequal distribution. Between few bundles of nerve fibers there were broad avascular fields of loose connective tissue. Blood vessels were rare. Some nerve fibers passed in transverse way or even had retrograde orientation.

Distal nerve stump contained small amount of thin nerve fibers separated with thin connective tissue layers. Amount of Schwann cell and blood vessels were low.

Nerve fibers density in distal nerve stump was  $7573,70 \pm 607,50 \text{ mm}^{-1}$  (Mean $\pm$ S.D.)

In animals from group III (Grafting by decell. aorta with hydrogel) at graft site a moderate amount of the newly formed nerve fibers were found, they formed bundles but were situated chaotically and had unequal distribution among huge amount of different in diameter blood vessels and substantial amount of connective tissue (Fig.3, 4).

Distal neuroma site contained chaotically-oriented and unequally distributed thin nerve fibers, blood vessels and substantial amount of cells.

Distal nerve stump contained unequally distributed small quantity of thin nerve fibers and great quantity of Schwann cells that formed stripes.

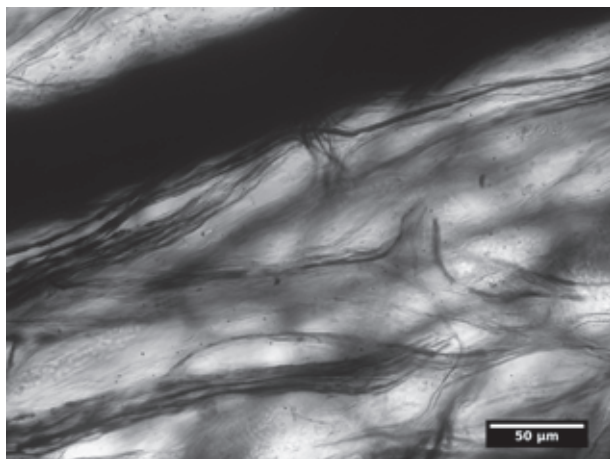
Nerve fibers density in distal nerve stump was  $3671,78 \pm 470,89 \text{ mm}^{-1}$  (Mean $\pm$ S.D.)

In animals from group IV (Grafting by decell. aorta with hydrogel and silicon wires) at graft site a moderate amount of the newly formed nerve fibers were found. Nerve fibers bundles passed relatively orderly with equal distribution. Majority of them passed alongside the silicon wires at the center of conduit among huge amount of different in diameter blood vessels and moderate amount of connective tissue (Fig.5).

Distal neuroma contained a moderate amount of relatively oriented and equally distributed nerve fibers.

Distal nerve stump contained moderate amount of relatively equally distributed thin nerve fibers, and moderate amount of Schwann cells.





**Fig.5. Graft site. IV group. (Grafting by decell. aorta with hydrogel and silicon wires) Nitric silver impregnation.**

Nerve fibers density in distal nerve stump was  $5544,00 \pm 662,26 \text{ mm}^{-1}$  (Mean $\pm$ S.D.)

#### Motor recovery results

Rats from group I (sham-operated) did not demonstrate significant decrease of SFI. Animals from this group SFI =  $-6,22 \pm 2,64$  (Mean $\pm$ S.D.).

Rats from group II (Autoneurografting) demonstrated significant decrease of to SFI =  $-48,70 \pm 4,07$  (Mean $\pm$ S.D.). Among rats from group III (Grafting by decell aorta with hydrogel) SFI was decreased to  $-68,89 \pm 6,55$  (Mean $\pm$ S.D.)

Rats from group VI (Grafting by decell aorta with hydrogel and silicon wires) showed decrease of SFI to  $-51,78 \pm 6,91$  (Mean $\pm$ S.D.)

#### Sensory recovery results

Rats from group I (sham-operated) demonstrated 15 -g paw withdrawal threshold on both hind limbs.

Animals in group II (sham-operated) demonstrated increasing paw withdrawal threshold on injured limb to 26 g with unchanged threshold on the contralateral limb.

Animals from group III (Grafting by decell aorta with hydrogel) showed the injured hind limb withdrawal threshold of 60, and 15 g on the contralateral limb.

Animals from group VI (Grafting by decell aorta with hydrogel and silicon whiskers) demonstrated the injured hind limb withdrawal threshold of 60, and 15 g on the contralateral one.

#### Statistical analysis

One sample Kolmogorov-Smirnov test showed normal distribution of nerve fibers density and Sciatic Function Index in all groups.

Friedman test for k-related samples showed significant differences among values of Nerve fibers density (Chi-Square = 27,00 df=3  $p < 0.01$ ) and SFI (Chi-Square = 25,93 df=3  $p < 0.01$ ) in all groups.

Paired related samples T-test shows that there is no difference in SFI value among rats from II and IV group ( $t=1,21$ ,  $p=0.261$ ); with presence of significant differences among Nerve fibers density and SFI values between rest of groups ( $p < 0,01$ )

#### Discussion

According to large review studies 10 mm gap of rat's sciatic nerve injury model is best-fitting for nerve graft studies and can be considered adequate for experimental purposes.

Revealed histological picture at graft site indicated the differences in regeneration patterns between animals from II (autoneurografting) and III groups with group IV (conduit grafting groups).

Histological structure of the graft site, distal neuroma and distal nerve stump in animals from groups III and IV is similar to such picture in axonal phase of nerve regeneration through hollow tubes and described by Frat et al in 2014 [5].

In rats from group III inside the graft site there were many newly-formed blood vessels and loose connective tissue. Nevertheless the absence of silicon nanocrystals lead to the chaotic orientation of axons and poor functional results.

At the same time in rats from group IV same abundance of blood vessels was also observed. Aligned orientation and relatively equal distribution of the newly-formed nerve fibers indicate the ordering effect of silicon wires. Similar effects were observed in experiments with nerve grafting with hollow tube with inserted filaments [16, 17].

That conduit site of animals from group IV contains bundles of nerve fibers that change their direction and deviate toward the silicon wires is remarkable and may be explained by hypothesis about electrostatic interaction between the silicon wire surface and the polarized nerve fiber membrane [14].

Table 1.

#### Histomorphometric and functional experimental results.

Group name	Nerve fibers density in proximal nerve stump, $\text{mm}^{-1}$ , Mean $\pm$ S.D.	Sciatic Function Index, units, Mean $\pm$ S.D.	Paw withdrawal threshold left/right limb grams
I Sham-operated	10077,33 $\pm$ 211,88	-6,22 $\pm$ 2,64	15 / 15
II Autoneurografting	7573,70 $\pm$ 607,50	-48,70 $\pm$ 4,07	15 / 26
III Grafting by decell aorta with hydrogel	3671,78 $\pm$ 470,89	-68,89 $\pm$ 6,55	15 / 60
IV Grafting by decell aorta, hydrogel and silicon wires	5544,00 $\pm$ 662,26	-51,78 $\pm$ 6,91 *	15 / 26

\* No differences between IV and II groups ( $P=0,261$ )

The histological structure of distal neuroma has similarities than can be observed in animals from each experimental groups: nerve fibers change their direction and order: bundles are often disintegrated to single-passing fibers with large deviation angles.

In the distal neuromas in rats from groups III and IV a substantial amount of cells are clearly observed. Their presence can be explained by excessive cell proliferation during cellular phase of regeneration but restricted cell migration into conduit site due to delay in microenvironment formation [2].

Such cell accumulation may be the reason of nerve fibers chaotic orientation, especially in rats from group III, where cell proliferation is clearly seen.

Chaotic orientation of nerve fibers in distal neuroma in rats from autoneurografting group can be explained by excessive scar formation due to sprouting nerve fibers.

Relatively unsatisfactory results in groups II (autoneurografting) III (Decell aorta and gel grafting) can be explained by axonal misguidance due to distal neuroma features: lack of blood supply and excessive sprouting with limited endoneural tubes in which they were growing; excessive Schwann cells proliferation both with excessive scar formation. All these reasons result in poor distal nerve stump neurotization that in combination with improper target reinnervation are the cause of poor functional outcomes.

The nerve fibers passage in proximity to silicon wires at graft site can be considered not only as their proregenerative effect, but also as their ability to form stable in time, effective and safe peripheral nerve interface.

### Conclusions

According to histological and functional data we can presume that the use of silicon wires as a part of hollow conduit improves results of the injured sciatic nerve regeneration. Boron-ligated p-type silicon wires can be perspective both for improving nerve regeneration and for peripheral nerve interface formation.

### REFERENCES

1. Коломійцев А.К. Быстрый метод импрегнации азотнокислым серебром элементов периферической нервной системы, пригодный для целлюлозных и парафиновых срезов / А.К. Коломійцев, Ю.Б. Чайковский Т.Л. Терещенко // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1981. – No 8. – С. 93 – 96
2. Периферійний нерв: нейро-судинно-десмально взаємодішення в нормі та при патології [Текст] / С. Геращенко, О. Дельцова, А. Коломійцев, Ю. Чайковський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 380 с.
3. Birch R Nerve injuries sustained during warfare: Part I – Epidemiology. / R Birch, P Misra, M Stewart, W Eardley, A Ramasamy, K Brown et al. // The Bone & Joint Journal. – 2012. – 94-B(4). – P. 523–528
4. Deumens R. Repairing injured peripheral nerves: Bridging the gap. / R Deumens, A Bozkurt, M Meek, M Marcus, E Joosten, J Weis et al. // Progress in Neurobiology. – 2010. – 92(3). – P. 245–276.
5. Frat C Comparison of Nerve, Vessel, and Cartilage Grafts in Promoting Peripheral Nerve Regeneration / C Frat, Y Geyik, A Aytekin, M Göl, S Kamal, B Yiritcan et al. // Annals of Plastic Surgery. – 2014. – 73(1). – P. 54–61.
6. Ghafoor U Selectivity and Longevity of Peripheral-Nerve and Machine Interfaces: A Review / Ghafoor U, Kim S, Hong K. // Frontiers in Neurobotics. – 2017 — Vol. 11 (preprint).

7. Grill W. Implanted Neural Interfaces: Biochallenges and Engineered Solutions / W Grill, S Norman, R. Bellamkonda // Annual Review of Biomedical Engineering. – 2009 – 11(1). P. 1–24.
8. Houshyar K. The Role of Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair. / K Houshyar, A Momeni, M Pyles, J Cha, Z Maan, D Duscher et al. // Plastic Surgery International. – 2016. – P. 1–8.
9. Hunt T, Wiesel S. Operative techniques in hand, wrist, and forearm surgery. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
10. James R, Regenerative engineering and bionic limbs. / R James, C. Laurencin // Rare Metals. – 2015. – 34(3). – P. 143–155.
11. Kim W. Interfacing Silicon Nanowires with Mammalian Cells. / W Kim, J Ng, M Kunitake, B Conklin, P Yang // Journal of the American Chemical Society. – 2007. – 129(23). – P. 7228–7229.
12. Kim Y, Material considerations for peripheral nerve interfacing. / Y Kim, M Romero-Ortega // MRS Bulletin. – 2012. – 37(06). – P. 573-580.
13. Klimovskaya A.I. Growth of silicon self-assembled nanowires by using gold-enhanced CVD technology. / A.I. Klimovskaya, Yu.Yu. Kalashnyk, A.T. Voroshchenko, O.S. Oberemok, Yu.M. Pedchenko, P.M. Lytvyn // Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics. – 2018. – 21. – P. 282–287.
14. Klimovskaya A. Coulomb interactions at the silicon wire-nervous tissue interface. / A. Klimovskaya, Yu. Chaikovsky, O. Naumova, N. Vysotskaya, A. Korsak, V. Likhoditievskiy, B. Fomin // World of medicine and biology. – 2016. – 55(1). P. 136–141
15. Missios S. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomic. / S Missios, K Bekelis, R. Spinner // Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2014. – 14(6). – 688–694.
16. Pabari A. Modern surgical management of peripheral nerve gap. / A Pabari, S Yang, A Seifalian, A. Mosahebi // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2010. – 63(12). – P. 1941–1948.
17. Raimondo S. Chapter 5 Methods and Protocols in Peripheral Nerve Regeneration Experimental Research. / S Raimondo, M Fornaro, F Di Scipio, G Ronchi, M Giacobini Robecchi, S. Geuna // International Review of Neurobiology. – 2009. – P. 81–103.
18. Rivera J. Disability following combat-sustained nerve injury of the upper limb. / J Rivera, G Glebus, M. Cho // The Bone & Joint Journal. – 2014. – 96-B(2). – P. 254–258.
19. Rodriguez M. Development of a mechanically tuneable 3D scaffold for vascular reconstruction. / M Rodriguez, C Juran, M McClendon, C Eyadiel, P McFetridge // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2012. – 100A(12). – P. 3480–3489.
20. Rossini P. Double nerve intraneural interface implant on a human amputee for robotic hand control. / P Rossini, S Micera, A Benvenuto, J Carpaneto, G Cavallo, L Citi et al. // Clinical Neurophysiology. – 2010. – 121(5). – P. 777–783.
21. Schonauer F., Marlino S., Avvedimento S., Molea G. (2012). Peripheral Nerve Reconstruction with Autologous Grafts, Basic Principles of Peripheral Nerve Disorders, Dr. Seyed Mansoor Rayegani (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/29915.
22. Schoenfeld A. Pelvic, spinal and extremity wounds among combat-specific personnel serving in Iraq and Afghanistan (2003–2011): A new paradigm in military musculoskeletal medicine. / A Schoenfeld, J. Dunn, P. Belmont // Injury, Int. J. Care Injured. – 2013. – 44. – P. 1866–1870.
23. Sarikcioglu LI Walking track analysis: an assessment method for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat / L Sarikcioglu, BM Demirel, A. Utuk // Folia Morphol (Warsz). – 2009. – Feb., 68(1). – P. 1–7.
24. Siemionow M. Chapter 8 Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair / M Siemionow, G Brzezicki // International Review of Neurobiology. – 2009. – P. 141–172
25. Tsema, I. Clinico-statistical investigation of the extremity amputation level in wounded persons / Tsema, I., Khomenko, I., Bspalenko A., Buryanov O., Mishalov V., Kikh A. // 2017. – Klinicheskaia khirurgiia. – 51 (10). – doi 10.26779/2522-1396.2017.10.51.
26. Tsema I. Study of Damaging Factors of Contemporary War, Leading to the Limb Loss / I. Tsema, A. Bspalenko, A. Dinets, B. Koval, V. Mishalov // 2018. – Novosti Khirurgii. – 26(3). P. 321–331
27. Wright J A Review of Control Strategies in Closed-Loop Neuroprosthetic Systems. / J Wright, V Macefield, A van Schaik, J Tapson // Frontiers in Neuroscience. – 2016. – 10. – P. 312.

## ВІДАЛЕНІ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ГІСТОЛОГІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ВІДНОВЛЕННЯ ТРАВМОВАНОГО ПЕРИФЕРІЙНОГО НЕРВА ЩУРА ПІСЛЯ ТЯЖКОГО ПОШКОДЖЕННЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НИТКОПОДІБНИХ МІКРОКРИСТАЛІВ КРЕМНІЮ

Володимир Ліходієвський<sup>1</sup>, Аліна Корсак<sup>1</sup>,  
Сергій Олефір<sup>1</sup>, Анна Забіла<sup>1</sup>, Марія Буковська<sup>2</sup>,  
Марія Турій<sup>2</sup>, Алла Климовська<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup> Київський Національний університет імені Тараса Шевченка

<sup>3</sup> Інститут Фізики напівпровідників імені В.Є. Лашкарьова НАН України

Тяжкі пошкодження нервових стовбурів, ампутації кінцівок становлять суттєву частину всіх травм, особливо у пацієнтів, постраждалих внаслідок збройних конфліктів. Для протезування нервів, впорядкування росту аксонів та створення функціональних, керованих протезів кінцівок було запропоновано створення машинних інтерфейсів із периферійним нервом у концепції трубчастих регенеративних імплантів. Кремній є перспективним матеріалом не тільки для створення мікроелектронних пристроїв, а й для формування сприятливого мікрооточення для росту культивованих нейронів *in vitro*.

Метою дослідження є визначення впливу ниткоподібних кристалів кремнію на відновлення рухової та чутливої функції одночасно з визначенням впливу на невротизацію дистального відрізка травмованого периферійного нерва.

Матеріали і методи Проводили дослідження на 33 щурах лінії Вістар, що були розділені на групи: I – псевдооперовані, яким виконувався лише доступ до сидничого нерва, II – формувалася дефект нервового стовбура 10 мм та аутонейропластика, III – пластика дефекта 10 мм аллогенною децелюляризованою аортою, IV – пластика дефекта 10 мм аллогенною децелюляризованою аортою, карбоксиметилцелюлозним гелем та ниткоподібними кристалами кремнію р-типу, легованими бором.

Через 12 тижнів після операції відновлення функції кінцівки оцінювали методом Walking track analysis та волосками вон Фрея. Для дослідження забирали травмовані периферійні нерви, заморожені зрізи забарлювали гематоксиліном та еозином, імпрегнували азотнокислим сріблом. В ділянці дистального відрізка нерва підраховували питому щільність нервових волокон. Результати порівнювали непараметричними статистичними методами.

Результати. В результаті проведеного гістологічного аналізу встановлені відмінності у перебудові периферійного нерва тварин з групи виконання аутонейропластики та груп із використанням кондуктів. Дані гістоморфометрії свідчать, що показник щільності розподілу нервових волокон в ділянці дистального відрізка травмованого нерва у щурів IV групи був суттєво вищим, ніж даний показник у тварин III групи, але залишався меншим, ніж у тварин II групи. Дані морфометрії підтверджуються ре-

## ОТДАЛЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТРАВМИРОВАННОГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИТЕВИДНЫХ МИКРОКРИСТАЛЛОВ КРЕМНИЯ

Владимир Лиходиевский<sup>1</sup>, Алина Корсак<sup>1</sup>,  
Сергей Олефир<sup>1</sup>, Анна Забила<sup>1</sup>, Мария Буковская<sup>2</sup>,  
Мария Турий<sup>2</sup>, Алла Климовская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup> Киевский Национальный университет имени Тараса Шевченко

<sup>3</sup> Институт Физики полупроводников имени В.Е. Лашкарьова НАН Украины

Тяжелые повреждения нервных стволов, ампутации конечностей составляют существенную часть всех травм, особенно у пациентов, пострадавших вследствие вооруженных конфликтов. Для протезирования нервов, упорядочивания роста аксонов и создания высокофункциональных, управляемых протезов конечностей было предложено создание машинных интерфейсов с периферическим нервом в концепции полых регенеративных имплантов. Кремний является перспективным материалом не только для создания микроэлектронных устройств, а и для формирования благоприятного микроокружения для роста и культивирования нейронов *in vitro*.

Целью исследования является определение влияния нитевидных кристаллов кремния на восстановление двигательной и чувствительной функции одновременно с определением влияния на невротизацию дистального отрезка травмированного периферического нерва.

Проводили исследования на хх крысах линии Вистар, которые были разделены на группы: I – псевдооперированные, которым выполнялся доступ к седалищному нерву, II – формировался дефект нервного ствола 10 мм и проводилась аутонейропластика, III – пластику дефекта 10 мм выполняли аллогенной децелюляризованной аортой и карбоксиметилцеллюлозным гелем, IV – пластику дефекта 10 мм выполняли аллогенной децелюляризованной аортой, карбоксиметилцеллюлозным гелем и нитевидными кристаллами кремния р-типа, легированными бором.

Через 12 недель после операции восстановление функции конечности оценивали методом Walking track analysis и волосками вон Фрея. Для гистологического исследования забирали травмированные периферические нервы. Замороженные срезы окрашивали гематоксиліном и еозином, імпрегніровали азотнокислым срібром. В дистальном отрезке нерва подсчитывали удельную плотность нервных волокон. Результаты обрабатывали непараметрическими статистическими методами.

В результате проведенного гистологического анализа установлены отличия в перестройке периферического нерва животных в группе выполнения аутонейропластики и групп с использованием кондуктов. Данные

зультатами функціональних тестів: тварини IV групи демонстрували більший показник SFI, ніж тварини III групи.

Висновки. Враховуючи дані гістологічного, морфометричного та функціонального досліджень можна припустити, що застосування ниткоподібних кристалів кремнію як компонента трубчастого кондуїта покращує результати регенерації сідничого нерва після важкого пошкодження.

**Ключові слова:** Травма периферійного нерва, інтерфейс нерв-комп'ютер, ниткоподібні кристали кремнію.

гистоморфометрии свидетельствуют, что показатель удельной плотности распределения нервных волокон в дистальном отрезке травмированного нерва у крыс IV группы был существенно больше, чем данный показатель у животных III группы, однако, оставался меньше, чем у животных II группы. Данные морфометрии подтверждаются результатами функциональных тестов: Животные IV группы имели больший показатель SFI, чем животные III группы.

Таким образом, учитывая данные гистологического, морфометрического и функционального исследований, можно предположить, что применение нитевидных кристаллов кремния как компонента трубчатого кондуита улучшает результаты регенерации седалищного нерва после тяжелого повреждения.

**Ключевые слова:** Травма периферического нерва, интерфейс нерв-компьютер, нитевидные кристаллы кремния.



# ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВЛИВУ НИЗЬКОВУГЛЕВОДНОГО ХАРЧУВАННЯ НА ХАРЧОВИЙ СТАТУС СТУДЕНТА

Герасименко С.В., Благая А.В. Зінченко Т.І.

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

*Досліджено вплив низьковуглеводного харчування на харчовий статус людини.*

**Мета роботи:** гігієнічна оцінка впливу низьковуглеводного харчування на харчовий статус студента.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз нутрієнтного складу чотирьох раціонів та досліджено динаміку ваги студента за період спостережень.

**Результати:** встановлено, що в запропонованих раціонах зменшена кількість жирів і вуглеводів, а також зниження рівню такого мікронутрієнту, як кальцій, однак збільшена кількість магнію, фосфору, кальцію, заліза та підвищений вміст вітамінів. Енергетична цінність раціонів нижче добових потреб майже в 5 разів. Виявлено позитивну динаміку зниження ваги студента за період з 30.07.2018 по 22.08.2018. Визначено, що вміст жиру, в т.ч. вісцерального, за період дослідження знизився. Також було помітне зменшення об'єму грудної клітки, талії, живота та стегон.

**Висновки.** Отримані результати дозволили встановити, що короткотривале низьковуглеводне харчування позитивно впливає на харчовий статус людини зі збільшеною вагою.

**Ключові слова:** харчовий раціон, соматометричні показники, нутрієнтний склад.

**Вступ.** На сьогодні проблема надлишкової ваги є дуже актуальною [1]. За даними ВООЗ [2] станом на 2016 рік більш ніж 1,9 млрд. людей мають надлишкову вагу. У більш розвинених країнах Європи 25% підлітків мають надлишкову масу тіла [3]. В Сполучених Штатах Америки у період з 1988 по 1994 рік близько 22% підлітків мали надмірну вагу або ожиріння. Це значення збільшилося до 34,03% у період з 2009 по 2014 роки. Протягом цього ж періоду відсоток підлітків, які заявили, що намагалися схуднути, знизився з 33,68 до 27,24%. [4].

Одним з шляхів вирішення цієї проблеми є низьковуглеводне харчування. Суть низьковуглеводного харчування полягає в тому, щоб обмежити надходження вуглеводів до організму і тим самим збільшити споживання внутрішніх запасів глікогену протягом дня та активність ліполізу [5].

**Мета роботи:** дати гігієнічну оцінку впливу низьковуглеводного харчування на харчовий статус студента.

## **Завдання:**

1. Провести аналіз нутрієнтного складу чотирьох раціонів харчування зі знизеним вмістом вуглеводів.

2. Дослідити динаміку ваги студента за період з 30.07.2018 р. по 22.08.2018 р.

3. Оцінити вплив низьковуглеводного харчування на харчовий статус студента.

**Матеріали та методи дослідження.** В період з 30.07.2018 по 22.08.2018 студент, 19 років, харчувався 4-ма раціонами (табл. 1). Для оцінки харчового статусу використовували анкетно-опитувальний метод, оцінку проводили за соматометричними та біохімічними (гематологічними) показниками. Зважування за допомогою вагів-аналізатора TANITA BC-730 та виміри загаль-

ного жиру, вісцерального жиру, м'язової маси проводили щоденно. Вимірювання об'єму грудної клітки, грудей, живота, талії, стегон проводили до початку дослідження та на останньому етапі.

Проаналізовано органічний, мінеральний та вітамінний склад раціонів. Біохімічний аналіз крові було виконано до початку низьковуглеводного харчування та після. Щоденно студент вживав 4-5 літрів звичайної води, 20% з яких після 19:00, а 80% – до 19:00.

**Результати та їх обговорення.** На першому етапі дослідження нами було вивчено вміст харчових речовин у запропонованих харчових раціонах та їх енергетичну цінність (табл. 2).

Встановлено, що у досліджуваних раціонах відмічається зменшена кількість жирів і вуглеводів, та достатнє білкове забезпечення. Мікроелементи в досліджуваних раціонах містяться у підвищеній кількості, лише вміст кальцію значно нижче добових потреб. Вітамінне забезпечення раціонів достатнє. Енергетична цінність раціонів нижче добових потреб майже в 5 разів.

На другому етапі ми оцінили харчовий статус студента. Визначили масово-ростовий індекс Кетле – біомас-індекс (ВМІ) за формулою:

$$ВМІ = \frac{МТ}{ЗР^2},$$

де: МТ – маса тіла, кг; ЗР – зріст, м.

Оцінку стану харчування провели за величиною ВМІ, згідно рекомендацій ВООЗ [6].

ВМІ на початку дослідження складав 30,86 – ожиріння II ступеня. Розрахунок провели повторно через 24 доби. ВМІ складав 27,5 – ожиріння I ступеня.



Таблиця 1

## Харчові раціони, що використовувались під час дослідження

Час прийому їжі	7:00	7:30	10:00	13:00	16:00	19:00
Раціон №1	Вода з алое 500 мл Шизандра* (1 г)	Вода з алое 300 мл Чай трав'яний 300 мл Протеїновий коктейль 300 мл	Протеїновий батончик 56 г	Томатний суп 300 мл Протеїнова суміш 15 г	Протеїновий батончик 56 г	Вода з алое 300 мл Чай трав'яний 300мл Протеїновий коктейль 300 мл Протеїнова суміш 15 г
Раціон №2	Вода з алое 500 мл Шизандра* (1 г)	Вода з алое 300 мл Чай трав'яний 300мл Протеїновий коктейль 300 мл	Протеїновий батончик 56 г	Томатний суп 300 мл	Протеїновий батончик 56 г	Вода з алое 300 мл Протеїновий коктейль 300 мл
Раціон №3	Вода з алое 500 мл Шизандра* (1 г)	Вода з алое 300 мл Чай трав'яний 300мл Протеїновий коктейль 300 мл	Протеїновий коктейль 300 мл	Протеїновий батончик 56 г	Протеїновий батончик 56 г	Вода з алое 300 мл Протеїновий коктейль 300 мл
Раціон №4	Вода з алое 300 мл Шизандра* (1 г)	Вода з алое 300 мл Чай трав'яний 300мл Протеїновий коктейль 300 мл	Протеїновий батончик 56 г	Протеїновий батончик 56 г	Протеїновий коктейль 300 мл	-----

Примітка: \* – біологічно активна добавка на основі лимонника китайського.

Таблиця 2

## Нутрієнтний склад та енергетична цінність харчових раціонів

Показник, одиниці вимірювання	Харчовий раціон				Добова потреба
	№1	№2	№3	№4	
Білки,г	116,1	89,6	97,6	82,6	94,4
Жири,г	18,9	16,4	17,8	15,8	94,6
Вуглеводи, г	108,9	104,7	96,7	84,7	549,4
Mg, мг	436,8	436,8	600,3	436,8	300
Ca, мг	574	574	622	574	1000
P, мг	1486	1486	1891	1486	1200
K,мг	1347	1347	2020	1347	1000
Fe, мг	27,7	27,7	35,4	27,7	15
V <sub>1</sub> , мг	1,58	1,58	2,03	1,58	2,1
V <sub>2</sub> , мг	1,81	1,81	2,71	1,81	2,5
V <sub>6</sub> , мг	2,54	2,54	3,14	2,54	2,5
PP, мг	17,4	17,4	26,1	17,4	23,23
C, мг	203,6	203,6	241,1	203,6	88,0
A, мг	3,98	3,98	5,73	3,98	1,0
E, мг	39,6	39,6	46,2	39,6	15,0
Бета-каротин, мг	0,25	0,25	0,25	0,25	2
Енергетична цінність білків, ккал	476	367	400	338	387
Енергетична цінність жирів, ккал	176	152	165	147	880
Енергетична цінність вуглеводів, ккал	340	304	298	213	2252
Енергетична цінність раціону, ккал	992	823	863	716	3520

Динаміка втрати ваги в період з 31.07 по 23.08 2018 року.

Дата	День	Втрата ваги, кг	Кумулятивна втрата ваги, кг
31.07	2	0,5	0,5
01.08	3	1,3	1,8
02.08	4	1,5	3,3
03.08	5	0,2	3,5
04.08	6	0,8	4,3
05.08	7	0,2	4,5
06.08	8	0,2	4,7
07.08	9	0,4	5,1
08.08	10	0,5	5,6
09.08	11	0,5	6,1
10.08	12	0,9	7,0
11.08	13	0,2	7,2
12.08	14	0	7,2
13.08	15	-0,2	7,4
14.08	16	-0,1	7,3
15.08	17	0,1	7,4
16.08	18	0,2	7,6
17.08	19	0,3	7,9
18.08	20	0,8	8,7
19.08	21	0,6	9,3
20.08	22	0,3	9,6
21.08	23	0,8	10,4
22.08	24	0,5	10,9
23.08	25	1,0	11,9

Виявлено позитивну динаміку зниження ваги студента за період з 30.07.2018 по 22.08.2018 (табл. 3).

За період дослідження вага студента зменшилась на 11,9 кг.

Ми спостерігали за динамікою вмісту загального та вісцерального жиру та вимірювали обводи тіла студента до початку та після закінчення дослідження, 2 рази під час дослідження. Результати вимірювання представлені в таблиці 4.

Визначено, що вміст жиру, в т.ч. вісцерального, за період дослідження знизився на 3,1% та 3%, відповідно. Обвід грудної клітки зменшився на 7 см, талії – на 13 см, живота – на – на 8 см, обвід стегон зменшився на 9,5 см.

Показники біохімічного аналізу крові за весь період дослідження практично не змінилися.

Враховуючи, що постійне знижене надходження вуглеводів до організму може негативно впливати на працездатність працівників розумової праці, через 25 діб ми закінчили наше дослідження [7].

#### Висновки.

1. Встановлено, що досліджувані харчові раціони містять зменшену кількість жирів і вуглеводів, збільшену кількість магнію, фосфору, калію та заліза, зменшену кількість кальцію, підвищену кількість вітамінів. Енергетична цінність раціонів нижче добових енерговитрат майже в 5 разів.

2. Виявлено позитивну динаміку зниження ваги студента за період з 30.07.2018 р. по 22.08.2018 р.

3. Визначено, що вміст жирової тканини, в тому числі вісцеральної, за період дослідження знизився. Обводи грудної клітини, талії, живота та стегон зменшились.

4. За період дослідження біохімічні показники (гематологічні) практично не змінилися.

5. Доведено, що тимчасове низьковуглеводне харчування позитивно впливає на харчовий статус людини зі збільшеною вагою.

Таблиця 4

Дослідження соматометричних дпоказників

Дата	Загальний жир, %	Вісцеральний жир, %	М'язова маса, кг	ОГК, см	Обвід талії, см	Обвід живота, см	Обвід стегон, см
30.07	29,9	9,0	66,7	110	107	106	113
09.08	29,0	8,0	62,8	105	95	101	107,5
13.08	27,6	7,5	64,9	105	95	100	107,5
23.08	26,8	6,0	64,0	103	94	98	103,5

Загальний аналіз венозної крові до та після 25-денного низьковуглеводного харчування

Показник	30.07	27.08	Референтні значення
Лейкоцити, Г/л	5,46	5,76	3,9-10,2
Еритроцити, Г/л	5,19	5,16	4,30-5,75
Гемоглобін, г/л	155	149	135-172
Гематокрит, %	43,4	41,8	39,5-50,5 %
Тромбоцити, Г/л	255	210	166-389
Тромбокрит, %	0,22	0,21	0,14-0,28 %
Середній об'єм еритроцитів, fL	83,6	81,0	80,0-99,0
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, пг	29,8	28,9	27,0-33,5
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, г/л	356	357	315-360
Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом, %	13,3	13,9	11,5-14,7
Середній об'єм тромбоцитів, fL	8,6	9,8	5,9-9,90
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом, %	50,2	56,2	39,3-64,7
Загальні нейтрофіли, %	47	54	50-70 %
Загальні нейтрофіли, Г/л	2,57	3,10	2,0-7,0
Сегментоядерні гранулоцити, %	45,5	51,3	40-70 %
Сегментоядерні гранулоцити, Г/л	2,48	2,95	1,7-7,2
Паличкоядерні гранулоцити, %	1,6	2,5	0,1-0,6
Паличкоядерні гранулоцити, Г/л	0,09*	0,14	0,1-0,6
Лімфоцити, %	42,5	36,3	20,0-44,0 %
Лімфоцити, Г/л	2,32	2,09	1,1-4,5
Моноцити, %	6,1	6,2	2,0-9,5 %
Моноцити, Г/л	0,33	0,36	0,10-0,90
Еозинофіли, %	3,9	3,1	0,5-5,5 %
Еозинофіли, Г/л	0,21	0,18	0,02-0,5
Базофіли, %	0,4	0,7	0,00-1,75 %
Базофіли, Г/л	0,02	0,04	0,00-0,20
Метамієлоцити, %	0	0	0-0
Метамієлоцити, Г/л	0	0	0-0
Мієлоцити, %	0	0	0-0
Мієлоцити, Г/л	0	0	0-0
Віроцити, %	0	0	0-0
Віроцити, Г/л	0	0	0-0
Швидкість осідання еритроцитів за методом Westergren, мм/год	3	2	<10

**Заключення:** проведене дослідження дозволило довести можливість застосування низьковуглеводного харчування для зниження ваги. При короткочасному застосуванні не було відмічено негативного впливу таких раціонів на стан здоров'я людини.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Родионова, Т. И. Ожирение – глобальная проблема современного общества / Т. И. Родионова, А. И. Тепаева // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12 (часть 1). – С. 132–136.
2. *Obesity and overweight* [Електронний ресурс] // WHO – fact sheet. – 16. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (дата звернення: 10.12.2018).
3. Мкртумян А. М. Актуальные проблемы консервативного лечения ожирения // *МС*. 2010. №7-8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-konservativnogo-lecheniya-ozhireniya> (дата звернення: 10.12.2018).

*aktualnye-problemy-konservativnogo-lecheniya-ozhireniya (дата звернення: 10.12.2018).*

4. Kelly L. More young people are overweight, but fewer are trying to lose weight, study finds [Електронний ресурс] / Laura Kelly // *THE WASHINGTON TIMES. HEALTH NEWS* – Режим доступу до ресурсу: <https://www.washingtontimes.com/news/2018/jun/25/more-young-people-are-overweight-fewer-are-trying/>. (дата звернення: 10.11.2018).

5. Manninen A. H. (2004). *Metabolic effects of the very-low-carbohydrate diets: misunderstood “villains” of human metabolism*. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 1(2), 7–11. doi:10.1186/1550-2783-1-2-7.

6. *Body mass index – BMI* [Електронний ресурс] // *The WHO Regional Office for Europe (WHO/Europe)*. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. (дата звернення: 26.11.2018).

7. D'Anci, K. E., Watts, K. L., Kanarek, R. B., & Taylor, H. A. (2009). *Low-carbohydrate weight-loss diets. Effects on cognition and mood*. *Appetite*, 52(1), 96–103. <http://doi.org/10.1016/j.appet.2008.08.009>

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НИЗКОУГЛЕВОДНОГО ПИТАНИЯ НА ПИЩЕВОЙ СТАТУС СТУДЕНТА

*Герасименко С.В., Благаая А.В., Зинченко Т.И.*

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

**Цель работы:** гигиеническая оценка низкоуглеводного питания на пищевой статус студента.

**Материалы и методы.** Проведен анализ нутриентного состава четырех рационов и исследована динамика массы тела студента за период наблюдения.

**Результаты:** установлено, что в предложенных рационах уменьшено количество жиров и углеводов, а также снижен уровень такого микронутриента, как кальций, но увеличено количество магния, фосфора, кальция, железа и повышенное содержание витаминов. Энергетическая ценность рациона ниже суточных энергозатрат почти в 5 раз. Установлена позитивная динамика снижения веса у студента в период с 30.07.2018 по 22.08.2018. Определено, что содержание жира, в т.ч. висцерального, в период исследования снизилось. Также было отмечено уменьшение объема грудной клетки, талии, живота, бедер.

**Выводы.** Полученные результаты позволили установить, что кратковременное низкоуглеводное питание позитивно влияет на пищевой статус человека с повышенной массой тела.

**Ключевые слова:** пищевой рацион, соматометрические показатели, нутриентный состав.

## HYGIENIC ASSESSMENT OF LOW-CARBOHYDRATE DIET'S INFLUENCE ON THE NUTRITIONAL STATUS OF THE STUDENT

*Herasymenko S.V., Blagaia A.V., Zinchenko T.I.*

*Bogomolets National medical university,  
Kyiv, Ukraine*

The effect of low-carbohydrate diets on the nutritional status of human has been studied.

**The aim of the work** was the hygienic assessment of the effect of low-carbohydrate diet on the student's nutritional status.

**Materials and methods.** The analysis of the nutrient composition of the four diets was carried out and the dynamics of the student's body mass over the observation period were studied.

**Results.** Findings indicate reduced amounts of fats and carbohydrates content in proposed diets, as well as a decrease in the level of micronutrients such as Ca, however, the amount of Mg, P, K, Fe and some vitamins were increased. The energy value of the rations was below daily needs by almost 5 times. The positive dynamics of the student's body weight reduction for the period from 07/30/2018 to 08/22/2018 was revealed. It is determined that the fat content, incl. visceral, during the study period decreased. A decrease in chest, waist, abdomen and hips circumferences was also noted.

**Conclusions.** The results obtained allowed to establish that a temporary low-carbohydrate diet has a positive effect on the nutritional status of a person with an increased body mass.

**Key words:** nutrition ration, somatometric indices, nutrient composition.

## ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Дубовик В.Ю., Кондратюк В.Е.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме.** Проведено аналіз вітчизняної та закордонної наукової літератури щодо особливостей ураження серця при системному червоному вовчаку (СЧВ). Дана тема є актуальною, оскільки за даними різних авторів, частота ураження серцево-судинної системи (ССС) при СЧВ становить від 52 до 89%. Смертність при СЧВ в три рази вища, ніж в популяції, при цьому серед її причин ураження СССР займає третє місце після інфекцій та ниркової недостатності.

Викладені та проаналізовані результати численних досліджень щодо особливостей клінічної картини, діагностики та лікування хворих СЧВ з переважним ураженням серця. Особливу увагу приділено люпус міокардиту (ЛМ), ендокардиту Лібмана–Сакса, порушенням ритму та провідності. ЛМ частіше дебютує на ранній стадії СЧВ і в більшості випадків клінічно не проявляється, що утруднює його діагностику. ЛМ може призвести до аритмій, порушення провідності, дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), серцевої недостатності (СН) і раптової смерті. Міокард залучається в патологічний процес за даними аутопсії у 40–80% випадків, кардіоваскулярні порушення відсутні тільки у 7,5% хворих. Ехокардіографія (ЕхоКГ), speckle-tracking ЕхоКГ, МРТ серця є необхідними для діагностики активного або перенесеного ЛМ. Рання агресивна імуносупресивна терапія значно поліпшує прогност.

Частота виявлення перикардиту при СЧВ становить 25,6%, за результатами аутопсії його виявляли в 62,1% випадків. Перикардит, як правило, поєднувався з ендокардитом або з ендоміокардитом.

Морфологічною основою вад серця, що формуються при СЧВ, є небактеріальний ендокардит Лібмана–Сакса, його частота сягає 73,3%. Перебіг ендокардиту переважно доброякісний та не викликає суттєвих порушень гемодинаміки.

У всіх вікових групах хворих СЧВ частота порушення ритму залишається достатньо високою, їх діагностика утруднена у зв'язку з безсимптомним перебігом і частим приєднанням супутньої серцево-судинної патології.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, люпус міокардит, ендокардит Лібмана–Сакса, перикардит.

**Вступ.** Серце вражається більше ніж в 50 % при системному червоному вовчаку (СЧВ). У патологічний процес може залучатися будь-яка структура серця, включаючи перикард, ендокард, міокард, коронарні артерії і провідна система серця [1].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) поширені у хворих СЧВ, незважаючи на молодий середній вік (30–45 років), щорічна захворюваність серед таких пацієнтів становить 1,5 % [4]. Аналіз ССЗ в когортах LUMINA та GLADEL's продемонстрував відмінності в соціодемографічних, клінічних, імунологічних та терапевтичних характеристиках хворих СЧВ з кардіоваскулярними подіями (КВП) [20]. Найвні расові та етнічні особливості поширення СЧВ: європеїдна раса – 33%, негроїдна раса – 43%; латиноамериканці становлять 16% випадків СЧВ, азіати – 13%. Лише в 9% випадків хворіють чоловіки, решта 91% – жінки [26].

Перикардит є найчастішим проявом ураження серцево-судинної системи (ССС) при СЧВ [13]. Частота розвитку ексудативного перикардиту у хворих СЧВ за даними дослідження «Euro-Lupus Cohort» становить

36%, при цьому в більшості випадків спостерігаються субклінічні форми, які виявляються тільки при ЕхоКГ. Дуже рідко зустрічаються клінічно маніфестовані форми тампонади серця [4].

Люпус міокардиту (ЛМ) зустрічається з частотою від 8 до 25% за даними різних досліджень [25], важливо зазначити, що у 57% випадків на аутопсії виявлено ЛМ, який не проявлявся клінічно. ЛМ є причиною тільки однієї із 43 смертей у когорті з 544 хворих. Він може проявлятися гостро або мати хронічний перебіг з розвитком кардіоміопатії внаслідок судинного васкуліту та тромбозу, а також є попередником серцевої недостатності (СН) внаслідок ДКМП [14].

У китайському контрольованому дослідженні В проведеному ретроспективному контрольованому дослідженні, що охоплювало 25 пацієнтів з ЛМ з 2001 до 2012 року та 100 пацієнтів з СЧВ але без ЛМ, які були обрані як контрольна група ([1] с. співвідношення пацієнтів ЛМ/не–ЛМ становило 1:4.

ЛМ як дебют СЧВ спостерігався у 7 пацієнтів (28%), 21 пацієнт (84%) мали симптоми СН. Активність СЧВ



оцінювали за допомогою індексу SLEDAI 2000, вона була вищою у групі ЛМ. Не було відмінностей у віці, статі між групою ЛМ та контролем. В групі ЛМ тривалість захворювання була меншою, ніж у контролі ( $20,88 \pm 35,73$  проти  $44,08 \pm 61,56$  місяців). 84% пацієнтів з діагнозом ЛМ (21/25) мали тривалість захворювання <3 років. Отже, активний тяжкий перебіг СЧВ Disease Activity Index є чинником ризику розвитку ЛМ.

За результатами багатоцентрового ретроспективного дослідження 29 пацієнтів з ЛМ (3 чоловіки та 26 жінок), які спостерігались з січня 2000 року по травень 2014 року, міокардит був першою ознакою СЧВ у 17 випадках з 29 – 58,6%, (середній вік становив 30 років, діапазон – 16-57 років).

Ендокардит вважається найбільш частим проявом патології серця при СЧВ, а іноді є дебютом захворювання. Верукозний вовчаковий ендокардит на аутопсії виявляється в кожному третьому випадку, призводить до формування вад серця та істотно погіршує виживаність хворих [6].

**Клінічна картина.** У більшості хворих на ЛМ спостерігалася непропорційна до температури тіла тахікардія в стані спокою і симптоми застійної СН. З 25 у 4 пацієнтів не було жодних симптомів, один з них зі зменшеною ФВЛШ (34%). Гостра декомпенсована СН спостерігалася у 50% пацієнтів, 42% з яких мали в анамнезі такі фактори як інфекція, гіперволемія, артеріальна гіпертензія, анемія. Лише у 16% пацієнтів спостерігався біль у грудях [1].

Ознаки недостатності клапанів спостерігаються не так часто, вони можуть доповнювати клінічну картину антифосфоліпідного синдрому, який часто асоціюється з СЧВ, при цьому частота виявлення антикардіоліпінних антитіл досягає 28%, а вовчакового антикоагулянту – 15% [4].

**Кардіоваскулярний ризик (КВР).** У дослідженні канадських учених, в якому брали участь 250 хворих СЧВ і 250 осіб контрольної групи, продемонстровано значне підвищення частоти АГ і ЦД серед хворих СЧВ на фоні зниження рівня фізичної активності, з підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів і гомоцистеїну. Водночас, в даному дослідженні показник КВР, розрахований за Фремінгемською шкалою оцінки 10-річного ризику інфаркту міокарда (ІМ), достовірно не відрізнявся між групою пацієнтів з СЧВ і групою контролю. В іншому проспективному дослідженні з участю 134 хворих СЧВ підвищення рівня холестерину вище  $5,2$  ммоль/л асоційоване зі значним збільшенням випадків ІМ і раптової коронарної смерті. КВП наявні у 28% хворих СЧВ з підвищеним рівнем холестерину і тільки у 3% пацієнтів з показниками ліпідограми в межах норми. У дослідженні, здійсненому на основі аналізу об'єднаної науково-практичної бази даних британських лікарів загальної практики, яке включало 8688 пацієнтів з ІМ, з яких 41 пацієнт з СЧВ, було встановлено, що хворі СЧВ мають у 2,67 рази більший ризик розвитку ІМ навіть після усунення традиційних факторів КВР.

У дослідженні Ключникової О.А. та ін. обстежено 60 хворих СЧВ (58 жінок і 2 чоловіків) віком 17–71 років з тривалістю захворювання від двох місяців до 41 року. Ураження серця виявилось у 78% хворих, з них у 73,3% діагностували асептичний ендокардит Лібмана-Сакса з переважним ураженням мітрального клапана; у 40% хворих виявлено вогнищевий міокардит. У 21,7% пацієнтів спостерігали перикардит у поєднанні з асептичним ендокардитом та/або ендоміокардитом [5].

**Діагностичні методи.** Серед біомаркерів ЛМ, в меншості випадків спостерігався підвищений КФК-МВ, 55% (11 з 22) пацієнтів мали підвищений сТnI. У 7 пацієнтів рівень BNP >400 нг/л. У 8 (з 9, які вимірювали даний показник) рівень NT-proBNP становив > 10000 пг/мл [1], останні є біохімічними маркерами серцевої недостатності.

Виявлено, що анти-RNP є ймовірним захисним фактором ЛМ. У дослідженні LUMINA вдалося підтвердити асоціацію ЛМ з анти-SSA і антифосфоліпідними антитілами [20]. Пацієнти з аритмією були позитивними за анти-SSA, що підтверджує зв'язок між анти-SSA і дефектом провідності.

Основним методом діагностики є ехокардіографія (ЕхоКГ), однак, проспективне ехокардіографічне дослідження 70 пацієнтів виявило ураження міокарда лише у 14 випадках (20%) і тільки в одного пацієнта це проявлялось клінічно [14]. Міокардит визначався як аномальний рух стінок з/без зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), якщо дані порушення не були пов'язані з іншими причинами. ЕхоКГ показала, що у 92% пацієнтів зменшилася ФВЛШ < 50%, а у 6% – ФВ < 30%, в усіх пацієнтів наявний аномальний рух стінки. За результатами іншого дослідження, 84% пацієнтів мали глобальну гіпокінезію, а 16% – сегментарну гіпокінезію. 88% мали аномалії руху стінок лівого шлуночка і 12% – аномалії руху стінок обох шлуночків. Приблизно в половині (52%) спостерігалась дилатація шлуночків. Порушення клапанної системи спостерігалось у 64%. 84% пацієнтів мали перикардальний випіт [1]. Лише 28% пацієнтів не мали ехокардіографічних ознак ЛМ.

У дослідженні, проведеному в міському індійському центрі третинної допомоги, ехокардіографічні відхилення у хворих СЧВ відзначалися у 50% з 50 досліджуваних пацієнтів. Легенева гіпертензія наявна у 42%, порушення клапанної системи – у 32%; перикардальний випіт – у 18%, діастолічна дисфункція ЛШ – у 12%. У 6 з 7 випадків з помірно-важкою легеневою гіпертензією спостерігався позитивний ефект від імуносупресивної терапії, що підтверджено даними ехокардіографії; 1 пацієнт не дав позитивної відповіді на терапію [9].

Ураження клапанного апарату серця, обумовлені ендокардитом Лібмана-Сакса, є характерною ознакою СЧВ. За даним ЕхоКГ виявлені дрібні вегетації довжиною від 1 до 4 см мітрального, рідше аортального та тристулкового клапанів. Вегетації є частими гістологічними знахідками і спостерігаються у 50% випадків при аутопсії.

Du Toit R., Herbst PG. порівнювали speckle-tracking ЕхоКГ зі звичайною ЕхоКГ у 28 пацієнтів з клінічно ве-

рифікованим ЛМ, які відповідали критеріям ACR. Дане ретроспективне дослідження було проведено в лікарні Південної Африки. Незадовільний результат ЕхоКГ визначали за ФВЛШ <40%. Тотальна поздовжня деформація корелює з глобальною і регіональною гіпокінезією. У пацієнтів з ФВЛШ  $\geq 50\%$  тотальна поздовжня деформація, оцінка руху стінки та діастолічна функція були значно гірші порівняно з контролем. Після лікування ФВЛШ (35–47%) і рух стінок значно покращились. Початкова ФВЛШ та тотальна поздовжня деформація були нижчими у пацієнтів з ФВЛШ <40% [15].

МРТ серця може виявити порушення, які не були встановлені за допомогою ЕхоКГ у хворих СЧВ з атиповою клінічною картиною. Дослідження охоплювало 80 пацієнтів з СЧВ з атиповими симптомами у віці  $37 \pm 6$  років (72 жінки і 8 чоловіків) з нормальною ЕхоКГ за період з 2005 по 2015 рр. Були оцінені ФВЛШ, коефіцієнт T2 (візуалізація набряку) і посилення пізнього гадолінію (виявлення фіброзу). Виявлені ураження за даними посилення пізнього гадолінію візуалізувались як дифузні субендокардіальні, субепікардіальні, субендокардіальні або трансмуральні зміни, обумовлені васкулітом, міокардитом і інфарктом міокарда (ІМ). Порушення при МРТ серця були виявлені у 27,5% пацієнтів при нормальній ЕхоКГ, у тому числі 4 з 22 із субклінічним міокардитом, 5 з 22 мали ЛМ в анамнезі (субепікардіальний рубець), 9 з 22 – ІМ в анамнезі і 4 з 22 – дифузний субендокардіальний фіброз внаслідок васкуліту. Отже, МРТ дозволяє оцінити характер ураження серця, включаючи міокардит, ІМ та васкуліт у хворих СЧВ з атиповою картиною на фоні нормальних показників ЕхоКГ [12].

Дослідження, проведене Singh та ін. показало, що час релаксації T2 був більшим у 6 пацієнтів з активним СЧВ порівняно з 5 випадками СЧВ низької активності і 5 здоровими.

За результатами ЕКГ серед порушень ритму найбільш поширеною була синусова тахікардія (80%). 64% представлених неспецифічними змінами сегменту ST і зубця T [1]. У хворих ЛМ виявлено подовження атріовентрикулярної провідності і інтервалу QT. В окремих випадках спостерігалися екстрасистолія, блокада правої ніжки пучка Гіса. Збільшення тривалості інтервалів PQ і QT, виникнення шлуночкових тахіаритмій, зниження ФВЛШ і виникнення ознак серцевої декомпенсації спостерігаються не більше, ніж в 10% випадків [4]. За даними холтеровського моніторування (дослідження охоплювало 60 пацієнтів), виявлено порушення серцевого ритму у вигляді частоти (більше 88,3/добу) передсердної екстрасистолії, нестійких пароксизмів передсердної тахікардії (в середньому  $2,3 \pm 0,98$ /добу) і частоти мономорфної шлуночкової екстрасистолії ( $60,85 \pm 31,2$ /добу). У однієї з хворих розвинулася атріовентрикулярна блока III ступеня [5]. У дослідженні 77 пацієнтів спостерігали шлуночкову і надшлуночкову екстрасистолію в 13% випадків, синдром вкорочення PQ – в 14%, блокада правої ніжки пучка Гіса – в 12%, лівої ніжки – в 9%, гіпертрофія лівого шлуночка – в 17%, лівого передсердя – в 23%, правого шлуночка – в 14%, дилатація порожнин

лівого шлуночка – в 51%, лівого передсердя – в 22%, правого шлуночка – в 10%, систолічна легенева гіпертензія – в 14%, діастолічна дисфункція лівого шлуночка – в 31%.

Рентгенологічна картина характеризувалася збільшенням розмірів серця вліво або зсув усіх меж при дифузному ЛМ.

Не існує специфічних обстежень для визначення етіології міокардиту у хворих на СЧВ. Золотим стандартом для діагностики ЛМ вважається біопсія, результати якої неспецифічні, тому ризик даного діагностичного тесту невиправданий [25]. Ендокардіальна біопсія обмежена недостатньою чутливістю і специфічністю, а гістологічні висновки слід приймати лише враховуючи клінічну картину. Гістологічні дані ЛМ нагадують інші форми міокардиту, включаючи вірус-індукований міокардит. За допомогою імунофлуоресценції встановлено відкладення імунних комплексів у стінках судин і периваскулярних тканинах міокарду, що призводить до запалення [1]. Морфологічно визначаються вогнищева або дифузна інфільтрація інтерстиціальної тканини мононуклеарами, що розташовуються периваскулярно, поблизу вогнищ некрозу наявні ділянки замісного склерозу [2]. За такої умови часто виявляється облітерація дрібних судин і множинні тромби в їх просвіті. Такий поширений тромбоз в більшості випадків асоціюється з наявністю антифосфоліпідних антитіл.

**Лікування.** Найбільше пацієнтів досягло задовільного результату в лікуванні завдяки агресивній імуні-депресивній терапії [1]. Усі пацієнти з ЛМ отримували високі дози системних глюкокортикоїдів з подальшим поступовим зменшенням дози. 20 пацієнтів отримували метилпреднізолон по 500 мг 2 рази на день (до 1 г на добу) внутрішньовенно протягом 1–5 днів. 20 пацієнтів отримували внутрішньовенно імуніглобулін, а 2 пацієнтів – плазмаферез. 22 пацієнти отримували циклофосфамід в дозі 0,4–0,6 г (1 г/міс.) або 0,1 г/день, лише 1 пацієнт, який помер, і 2 хворих з тяжкою інфекцією не отримували імунісупресивної терапії. Приблизно 50% пацієнтів отримували терапію з приводу СН (діуретики, інгібітори АПФ/БРА і в-блокатор). 1 пацієнт помер від повної атріовентрикулярної блокади. 3 пацієнти не були оцінені, оскільки залишили лікарню. Серед решти 21 пацієнта, які пройшли спостереження протягом щонайменше 6 тижнів, 1 пацієнт назвав погіршення за результатами ЕхоКГ та симптоми СН, усі інші пацієнти досягли покращення клінічної картини, включаючи одного пацієнта, який не пройшов ЕхоКГ, але досягнув певного клінічного одужання.

При останньому ЕхоКГ спостереженні 80% (16/20) покращили ФВЛШ, включаючи 70% (15/20) при першому спостереженні та 65% (13/20) протягом 4 тижнів. У 15 пацієнтів спостерігали значне покращення ФВЛШ (з  $36,85 \pm 10,84\%$  до  $55,27 \pm 9,15\%$ ). На фоні позитивної динаміки ФВЛШ, 6 пацієнтів показали повне відновлення дилатації шлуночків. Під час спостереження 2 пацієнти мали незначне погіршення ФВЛШ, але симптоми СН не проявлялись. З поліпшенням результатів ЕхоКГ знизився рівень BNP та NT-proBNP. У 3 пацієнтів рівень BNP знизився з  $2284 \pm 1753$  нг/л до  $641 \pm 258$  нг/л.

На тлі терапії глюкокортикостероїдами і азатиоприном перебіг асептичного ендокардиту переважно безсимптомний і сприятливий [5].

В іншому дослідженні пацієнтів лікували глюкокортикоїдами (n = 28), циклофосфамідом (n = 16), внутрішньовенними імуноглобулінами (n = 8) та мікофенолатом мофетилу (n = 2). Медіана спостереження склала 37 місяців. Через місяць після початку лікування 10 з 23 пацієнтів (43%), які пройшли ехокардіографію, мали ФВЛШ  $\geq$  55%. Наприкінці подальшого спостереження у 21 з 26 пацієнтів (81%) ФВЛШ стала  $\geq$  55%. 2 пацієнти померли від ЛМ. Пацієнти з меншою активністю захворювання демонстрували хороше відновлення ФВЛШ без циклофосфаміду.

У зв'язку з ранньою імуносупресивною терапією більшість пацієнтів впродовж 1–4 тижнів отримали клінічне та ехокардіографічне покращення. Під час дослідження 1 пацієнт з найвищим рівнем КФК–МВ (майже в 40 разів вище) і тропоніну I (майже в 300 разів вище) помер, а 1 пацієнт мав рецидив. Таким чином, тяжке ураження міокарда і велика тривалість СЧВ можуть бути предикторами смертності.

Ретроспективне дослідження пацієнтів з ЛМ, які у зв'язку з рефрактерністю до високих доз глюкокортикоїдів та імуносупресивних засобів, отримували ритуксимаб (RTX), охоплювало період з лютого 2007 року по січень 2017 року. Серед 802 пацієнтів СЧВ 13 жінок (1,6%) у віці від 19 до 52 років ( $31,9 \pm 10,7$ ) відповідали діагностичним критеріям ЛМ. Усі пацієнти, що отримували RTX мали покращення скорочення міокарда, що підтверджувалось клінічною картиною і даними ЕхоКГ, а також зменшенням активності СЧВ [10].

**Прогноз.** У мета-аналізі Schoenfeld та ін. [23] наведено епідеміологічні дані, в яких пацієнти з СЧВ мають підвищений ризик розвитку КВП, у порівнянні з загальною популяцією. Незалежні прогностичні фактори ризику для КВП оцінені у п'яти великих проспективних когортних дослідженнях пацієнтів з СЧВ: Baltimore (1992, n = 229) [18], Pittsburg (1997, n = 498) [19], LUMINA (2004, n) = 546 [20], Торонто (2007, n = 561) [21] і Systemic Lupus International Collaborating Clinics-Registry for Atherosclerosis (2010, n = 637) [22].

Кардіоваскулярний ризик в Пітсбургській когорті хворих СЧВ був у 5–6 разів вищий в порівнянні з пацієнтами, які брали участь у Фремінгеймському дослідженні. У жінок у віці 35–44 років, які страждають на СЧВ, частота розвитку КВП перевищує аналогічний показник в контрольній групі в 50 разів за даними дослідження Framingham Off spring [17]. У дослідженні шведських ревматологів спостерігалось 86 дорослих пацієнтів з СЧВ протягом 6 років, в результаті було встановлено 9-кратне підвищення частоти ІМ у порівнянні з загальною популяцією [4]. Дуже рідко (менше 10%) реєструються інфаркти міокарда та стенокардія внаслідок запалення коронарних артерій і гіперпродукції антифосфоліпідних антитіл.

Когортне дослідження ЛМ від клініки Мауо показало, що низька ФВЛШ, яка не покращується при лікуванні, є показником поганого прогнозу. Дослідження

LUMINA вказувало на те, що прогноз у пацієнтів з ЛМ порівняно з тими, які не мали ЛМ протягом перших 5 років хвороби був гірший [20]. Супутні захворювання, такі як артеріальна гіпертензія або цукровий діабет, негативно впливають на прогноз [25].

Narzallah A. та ін. визначили провідні причини смертності 299 пацієнтів з СЧВ (274 жінки, 25 чоловіків), які спостерігались у період з 1974 по 2014 рр., середній вік яких становив 27–52 роки. Кількість смертельних випадків – 50 (16,7%), середній вік смертності – 28–46 років. Виживаність пацієнтів на 5, 10 і 20 році захворювання становила 83,8%, 78,6% і 56,7% відповідно. Провідними причинами смерті були активний СЧВ (50%) та інфекційні ускладнення (36%). Незалежними факторами поганого прогнозу визначені міокардит, спленомегалія і ураження нирок. Ремісія була визначена як захисний фактор [24].

**Висновок.** Для хворих на СЧВ притаманна висока частота ураження ССС (від 52 до 89%). Смертність при СЧВ детермінується розвитком інфекційних ускладнень, ниркової недостатності та ураженням кардіо-васкулярної системи. Серед патологій ССС у хворих на СЧВ домінують лупус міокардит, ендокардит Лібмана-Сакса, перикардит та порушення серцевого ритму та провідності. За даними аутопсії кардіоваскулярні порушення відсутні тільки у 7,5% хворих на СЧВ.

Найбільшою доказовою базою щодо діагностики ураження серця у хворих на СЧВ володіють стандартна ЕКГ, ехокардіографія з різними варіантами доплерів, speckle-tracking ехокардіографія та МРТ серця.

Рання агресивна імуносупресивна (глюкокортикоїди та цитостатичні препарати) терапія визначає кращий прогноз для хворого.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А. Поражение эндокарда и клапанов сердца у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом [Текст] / Г.А. Игнатенко., П.О.Синяченко, Е.А.Ливенцова // Укр. ревматол. журн. – 2011. – №2. – С. 45-48.
2. Ключникова О.А. Поражения сердца у больных системной красной волчанкой [Текст] / О.А. Ключникова, В.И. Мазуров, Т.И. Макеева, П. Вильбурн // ГОУДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Университет Калифорнии. – Санкт-Петербург, Девис, 2006. – № 4. – С. 41-43.
3. Петров А.В. Системная красная волчанка и поражения сердечно-сосудистой системы: изменение акцентов [Текст] // Крымский терапевтический журнал. – Симферополь, 2010. – № 1. – С. 36-40.
4. Шевчук С.В. Антифосфолипидный синдром у хворих на СЧВ та його зв'язок із серцево-судинною патологією [Текст] // Укр. ревматол. журн. – 2007. – № 4. – С. 77–80.
5. Amaya-Amaya J. Cardiovascular Disease in Latin American Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study and a Systematic Review [Text] / J. Amaya-Amaya, J.C. Sarmiento-Monroy, J. Caro-Moreno et al. // Autoimmune Dis. – 2013. – Vol. 5, N 5 – P.23-26.
6. Comarmond C. Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases [Text] / C. Comarmond, P. Cacoub // Autoimmun Rev. – 2017. – Apr 17 – Vol. 16, N 8. – P. 811-816.
7. Du Toit R. Speckle tracking echocardiography in acute lupus myocarditis: comparison to conventional echocardiography [Text] / R. Du Toit, P.G. Herbst, A.van Rensburg et al. // Echo Res. Pract. – 2017. – Jun – Vol. 4(2). – P. 9-19.
8. Falasinu T. The Representation of Gender and Race/Ethnic Groups in Randomized Clinical Trials of Individuals with Systemic Lupus Erythematosus [Text] / T.Falasinu, Y. Chaichian, M.B.Bass, JF.Simard // Curr. Rheumatol. Rep. – 2018. – Mar 17 – Vol. 20(4). – P. 20.



9. Harzallah A. Predictive factors of mortality in a tunisian cohort with systemic lupus erythematosus [Text] / A. Harzallah, H. Kaaroud, M. Hajji et al. // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2017. – Vol. 28 (4). – P. 792–798.

10. Hintenberger R. Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes [Text] / R. Hintenberger, A. Falkinger, K. Danninger, H. Pieringer // Rheumatol. Int. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 37–50.

11. Kini S. A Cross-sectional Study of Cardiovascular Involvement in Systemic Lupus Erythematosus in an Urban Indian Tertiary Care Centre with Emphasis on 2-D Echocardiography [Text] / S. Kini, C. Vekhande, V. Londhey // J. Assoc. Physicians India. – 2017. – Vol. 65 (11). – P. 59–64.

12. Lagan J. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases [Text] / J. Lagan, M. Schmitt, C.A. Miller // Int J Cardiovasc Imaging. – 2017. Vol. 34 (1). – P. 35–54.

13. Manzi S. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study [Text] / S. Manzi, E.N. Meilahn, J.E. Rairie et al. // American Journal of Epidemiology. – 1997. – Vol. 145 (5). – P. 408–415.

14. Mavrogeni S. Cardiovascular magnetic resonance detects silent heart disease missed by echocardiography in systemic lupus erythematosus [Text] / S. Mavrogeni, L. Koutsogeorgopoulou, G. Markousis-Mavrogenis et al. // SAGE J Lupus. – 2017. – Vol. 27 (4). – P. 564–571.

15. Petri M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus [Text] / M. Petri, S. Perez-Gutthann, D. Spence, M.C. Hochberg // The American Journal of Medicine. – 1992. – Vol. 93 (5). – P. 513–519.

16. Rekvig O.P. Systemic Lupus Erythematosus: definitions, contexts, conflicts, enigmas [Text] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 387.

17. Schoenfeld S.R. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review [Text] / S.R. Schoenfeld, S. Kasturi, K.H. Costenbader // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2013. – Vol. 43(1). – P. 77–95.

18. Tariq S. Myocarditis due to systemic lupus erythematosus associated with cardiogenic shock [Text] / S. Tariq, A. Garg, A. Gass, W.S. Aronow // Arch Med Sci. – 2017. – Vol. 14 (2). – P. 460–462.

19. Thomas G. Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients [Text] / G. Thomas, F. Cohen Aubart, L. Chiche et al. // J Rheumatol. – 2016. – Nov 15 – Vol. 44(1). – P. 24–32.

20. Toloza S.M. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events [Text] / S.M. Toloza, A.G. Uribe, G. Jr. McGwin et al. // Arthritis and Rheumatism. – 2004. – Vol. 50 (12). – P. 3947–3957.

21. Tselios K. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus [Text] / K. Tselios, M.B. Urowitz // Curr Rheumatol Rev. – 2017. – Vol. 13(3). – P. 206–218.

22. Urowitz M.B. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors [Text] / M.B. Urowitz, D. Ibanez, D. Gladman // Journal of Rheumatology. – 2007. – Vol. 34 (1). – P. 70–75.

23. Urowitz M.B. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus [Text] / M.B. Urowitz, D. Gladman, D. Ibanez et al. // Arthritis Care and Research. – 2010. – Vol. 62(6). – P. 881–887.

24. Villanueva F. Acute myopericarditis in a patient with systemic lupus erythematosus. Case report [Text] / F. Villanueva, P. Rojas, F. Medina, H. Anchante // Rev Med Hered. – 2013. – Vol. 24, N 3. – P. 217–221.

25. Wang C.R. Lupus myocarditis receiving the rituximab therapy: a monocentric retrospective study [Text] / C.R. Wang, Y.S. Tsai, W.T. Li // Clin Rheumatol. – 2018. – Jun 3 – Vol. 37(6). – P. 1701–1707.

26. Zhang L. Lupus Myocarditis: A Case-Control Study from China [Text] / L. Zhang, Y.L. Zhu, M.T. Li, N. Gao, X. You et al. // Chin Med J (Engl). – 2015. – Oct 5 – Vol. 128(19). – P. 2588–2594.

## REFERENCES

1. Yhnatenko H.A., Syniachenko P.O., Lyventsova E.A. (2011) Porazhenye endokarda y klapanov serdtsa u bolnykh systemnoi krasnoi volchankoi s antyfosfolipidnym syndromom, Ukr. revmatol. zhurn., 2, 45–48. (In Russian)

2. Kliuchnykova O.A., Mazurov V.Y., Makeeva T.Y., Vylburn P. (2006) Porazheniya serdtsa u bolnykh systemnoi krasnoi volchankoi. HOU DPO Sankt-Peterburhskaia medytsynskaia akademyia posledyplomnoho obrazovaniya Roszdrava, Unyversytet Kalyformyy, Sankt-Peterburh, Devys, 4, 41–43. (In Russian)

3. Petrov A.V. (2010) Systemnaia krasnaia volzhanka y porazheniya serdechno-sosudystoi systemy: yzmeneniyeaktsentov. Krymskiy terapevtichnyi zhurnal, Symferopol, 1, 36–40. (In Russian)

4. Shevchuk S.V. (2007) Antyfosfolipidnyi syndrom u khvorykh na SChV ta yoho zviazok iz sertsevo-sudynnoiu patolohiieu. Ukr. revmatol. zhurn., 4, 77–80. (In Ukrainian)

5. Amaya-Amaya J., Sarmiento-Monroy J.C., Caro-Moreno J. et al. (2013) Cardiovascular Disease in Latin American Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study and a Systematic Review, Autoimmune Dis, 5(5), 23–26.

6. Comarmond C., Cacoub P. (2017) Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases, Autoimmun Rev., 16(8), 811–816.

7. Du Toit R., Herbst P.G., van Rensburg A. et al. (2017) Speckle tracking echocardiography in acute lupus myocarditis: comparison to conventional echocardiography, Echo Res Pract., 4(2), 9–19.

8. Falasinnu T., Chaichian Y., Bass M.B., Simard J.F. (2018) The Representation of Gender and Race/Ethnic Groups in Randomized Clinical Trials of Individuals with Systemic Lupus Erythematosus, Curr. Rheumatol. Rep., 20(4), 20.

9. Harzallah A., Kaaroud H., Hajji M. et al. (2017) Predictive factors of mortality in a tunisian cohort with systemic lupus erythematosus, Saudi J Kidney Dis Transpl., 28(4), 792–798.

10. Hintenberger R., Falkinger A., Danninger K., Pieringer H. (2018) Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes, Rheumatol Int., 38(1), 37–50.

11. Kini S., Vekhande C., Londhey V. (2017) A Cross-sectional Study of Cardiovascular Involvement in Systemic Lupus Erythematosus in an Urban Indian Tertiary Care Centre with Emphasis on 2-D Echocardiography, J Assoc Physicians India, 65(11), 59–64.

12. Lagan J., Schmitt M., Miller C.A. (2017) Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases, Int J Cardiovasc Imaging, 34(1), 35–54.

13. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. (1997) Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study, The American Journal of Epidemiology, 145(5), 408–415.

14. Mavrogeni S., Koutsogeorgopoulou L., Markousis-Mavrogenis G., et al. // Cardiovascular magnetic resonance detects silent heart disease missed by echocardiography in systemic lupus erythematosus, SAGE J, 27(4), 564–571.

15. Petri M., Perez-Gutthann S., Spence D., Hochberg M.C. (1992) Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus, The American Journal of Medicine, 93(5), 513–519.

16. Rekvig O.P. (2018) Systemic Lupus Erythematosus: definitions, contexts, conflicts, enigmas, Front Immunol., 9, 387.

17. Schoenfeld S.R., Kasturi S., Costenbader K.H. (2013) The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review, Seminars in Arthritis and Rheumatism, 43(1), 77–95.

18. Tariq S., Garg A., Gass A., Aronow W.S. (2017) Myocarditis due to systemic lupus erythematosus associated with cardiogenic shock, Arch Med Sci., 14(2), 460–462.

19. Thomas G., Cohen Aubart F., Chiche L. et al. (2016) Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients, J Rheumatol, 44(1), 24–32.

20. Toloza S.M., Uribe A.G., McGwin G.Jr. et al. (2004) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events, Arthritis and Rheumatism, 50(12), 3947–3957.

21. Tselios K., Urowitz M.B. (2017) Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus, Curr Rheumatol Rev., 13(3), 206–218.

22. Urowitz M.B., Ibanez D., Gladman D. (2007) Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors, Journal of Rheumatology, 34(1), 70–75.

23. Urowitz M.B., Gladman D., Ibanez D. et al. (2010) Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus, Arthritis Care and Research, 62(6), 881–887.

24. Villanueva F., Rojas P., Medina F., Anchante H. (2013) Acute myopericarditis in a patient with systemic lupus erythematosus. Case report, Rev Med Hered., 24(3), 217–221.

25. Wang C.R., Tsai Y.S., Li W.T. (2018) Lupus myocarditis receiving the rituximab therapy: a monocentric retrospective study, Clin Rheumatol., 37(6), 1701–1707.

26. Zhang L., Zhu Y.L., Li M.T., Gao N., You X. et al. (2015) Lupus Myocarditis: A Case-Control Study from China, Chin Med J (Engl), 128(19), 2588–2594.

## ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Дубовик В.Ю., Кондратиук В.Е.

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца.

**Резюме.** Проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы об особенностях поражения сердца при системной красной волчанке (СКВ). Данная тема является актуальной, поскольку по данным разных авторов, частота поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при СКВ составляет от 52 до 89%. Смертность при СКВ в три раза выше, чем в популяции, при этом среди ее причин поражения ССС занимает третье место после инфекций и почечной недостаточности.

Изложены и проанализированы результаты многочисленных исследований об особенностях клинической картины, диагностики и лечения больных СКВ с преимущественным поражением сердца. Особое внимание уделено люпус миокардиту (ЛМ), эндокардиту Либмана–Сакса, нарушением ритма и проводимости сердца.

ЛМ чаще дебютирует на ранней стадии СКВ и в большинстве случаев клинически не проявляется, что затрудняет его диагностику. ЛМ может привести к аритмии, нарушениям проводимости, дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сердечной недостаточности (СН) и внезапной смерти. Миокард привлекается в патологический процесс по данным аутопсии в 40–80% случаев, а сердечно-сосудистые нарушения отсутствуют только в 7,5% больных. Эхокардиография (ЭхоКГ), speckle-tracking ЭхоКГ, МРТ сердца необходимы для диагностики активного или перенесенного ЛМ. Ранняя агрессивная иммуносупрессивная терапия значительно улучшает прогноз.

Частота выявления перикардита при СКВ составляет 25,6%, по результатам аутопсии его обнаруживали в 62,1% случаев. Перикардит, как правило, сочетался с эндокардитом или эндокардитом.

Морфологической основой пороков сердца, которые формируются при СКВ, является небактериальный эндокардит Либмана–Сакса, его частота достигает 73,3%. Течение эндокардита преимущественно доброкачественное и не вызывает нарушений гемодинамики.

Во всех возрастных группах больных СКВ частота нарушения ритма остается достаточно высокой, их диагностика затруднена в связи с бессимптомным течением и частым присоединением сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** Системная красная волчанка, люпус миокардит, эндокардит Либмана–Сакса, перикардит.

## FEATURES OF HEART LESION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (LITERATURE REVIEW)

Dubovyk V., Kondratiuk V.E.

Bohomolets National Medical University.

**Summary.** An analysis of national and foreign scientific literature about the features of heart damage in systemic lupus erythematosus (SLE) is carried out. This topic is very relevant, because according to different authors, the frequency of cardiovascular system (CVS) damage in SLE ranges from 52 to 89%. Mortality because of SLE is three times higher than in the population, while among its causes, CVS ranks third after infections and renal failure.

The results of numerous studies about the features of the clinical picture, diagnosis and treatment of SLE patients with primary lesions of the heart are presented and analyzed. Particular attention is paid to lupus myocarditis (LM), endocarditis Libman–Sacks, as well as rhythm and conduction disturbances.

LM often makes its debut at early stage of SLE and in most cases is not clinically manifested. That is why LM is difficult to diagnose. LM can lead to arrhythmias, conduction disturbances, dilated cardiomyopathy (DCM), heart failure (HF) and even sudden death. The myocardium is involved in the pathological process according to autopsy in 40–80% of cases, but cardiovascular disorders are absent only in 7,5% of patients. Echocardiography (EchoCG), speckle-tracking EchoCG, MRI of the heart are necessary methods for the diagnosis of active or transferred LM. Early aggressive immunosuppressive therapy significantly improves the prognosis.

The detection rate of pericarditis in SLE is 25,6%. It was found in 62,1% of cases according to autopsy results. Pericarditis is usually combined with endocarditis or endomyocarditis.

The morphological basis of heart defects that are formed in SLE is non-bacterial endocarditis of Libman–Sacks. The frequency of endocarditis is 73,3%. The course of endocarditis is predominantly benign and does not cause significant hemodynamic disturbances.

The frequency of rhythm disturbance remains quite high in all age groups of patients with SLE. It's diagnosis is difficult due to the asymptomatic course and frequent joining of concomitant cardiovascular pathology.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus myocarditis, Libman–Sacks endocarditis, pericarditis.



# КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ ПОДАГРІ

Берзінь О.В., Кондратюк В.Є.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме.** У статті висвітлено дані щодо вивчення основних факторів ризику та пошуку прогностичних показників кардіоваскулярного ризику при подагрі, сучасного розуміння основних механізмів впливу подагри на ризик серцево-судинних захворювань. Наведено дані щодо ефективності та безпечності антиурикемічної терапії при подагрі з точки зору кардіоваскулярного ризику.

**Ключові слова:** подагра, кардіоваскулярні захворювання, алопуринол, фебуксостат.

Подагра відноситься до групи хронічних системних запальних захворювань з розвитком суглобового синдрому. Останнім часом відбувається зміна уявлень про подагру як захворювання, до обов'язкових ознак якого належить лише враження суглобів, оскільки це звучує спектр клінічних проявів при даному захворюванні, пов'язаних з гіперурикемією [1- 3].

Численними епідеміологічними дослідженнями показано зв'язок подагри з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, несприятливих серцево-судинних подій та зумовленої ними смерті, який перевищує їх ризик у популяції в цілому.

В зв'язку з цим питанням, пов'язаним з обґрунтуванням та розробкою підходів щодо прогнозування та профілактики розвитку серцево-судинних захворювань при подагрі на сьогодні приділяється значна увага.

Результати ретро- та проспективних досліджень, проведених у пацієнтів з подагрою, свідчать про вплив подагри на ризик серцево-судинних захворювань і високу ймовірність несприятливих наслідків (смерті) у таких пацієнтів, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями [4-10], особливо у випадках важкої тофусної подагри [11]. Не виключають, що в окремих випадках раннє виявлення тофусів у хворих на подагру може бути незалежним предиктором смертності, в т.ч. пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями [12].

Подагра пов'язана з підвищеним ризиком серцевої недостатності, субклінічними проявами систолічної дисфункції, інфаркту міокарда [13,14]. Підвищений ризик інфаркту міокарда при подагрі відзначається навіть у молодих людей, у яких відсутні серцево-судинні фактори ризику [15].

При подагрі спостерігалася більш висока загальна смертність [5, 16, 17], включаючи більш високу смертність від серцево-судинних захворювань [16, 18].

З розробкою підходів до профілактики підвищеного ризику серцево-судинних захворювань та їх несприятливих наслідків при подагрі пов'язані дослідження щодо визначення вирішальних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Подагра – метаболічне захворювання, яке супроводжується порушенням обміну та гіперурикемією. При цьому гіперурикемія розглядається як чинник, що поглиблює негативні зміни вуглеводного та ліпідного

обмінів, зважаючи на взаємозв'язок цих видів обміну з пуриновим. Поширеність метаболічного синдрому серед хворих на подагру може бути в 3 рази вища, ніж серед дорослого населення в цілому [18].

При визначенні ризику серцево-судинних захворювань, яке включають заходи з їх профілактики, враховуються стать, вік, статус куріння, рівень артеріального тиску, ліпідні показники та наявність цукрового діабету. Ці показники використовуються при прогнозуванні ризику серцево-судинних захворювань (Фрамінгемська модель) та сумарного ризику смерті від серцево-судинних захворювань ( модель SCORE)[19–20 ].

Проте вважають, що впливом лише традиційних факторів ризику, наявністю метаболічного синдрому не можна повністю пояснити високий кардіоваскулярний ризик при подагрі [17, 21–23].

Враховуючи роль в патогенезі подагри, гіперурикемія розглядається як ще один фактор ризику серцево-судинних захворювань. Дослідження проводяться у напрямку вивчення ролі та значення рівнів сечової кислоти у сироватці крові як біомаркера ризику серцево-судинних захворювань [11, 13, 22].

Зростання ризику смертності від серцево-судинних захворювань при подагрі спостерігалася зі збільшенням концентрації сечової кислоти у сироватці крові [24–25]. В інших дослідженнях достовірний вплив на ризик смертності від серцево-судинних захворювань відзначався тільки при високих рівнях сечової кислоти у сироватці крові, проте він був помірно вираженим [11, 22].

Відмічають також зв'язок подагри, а не гіперурикемії з більш високим ризиком смерті від усіх причин і серцево-судинних захворювань [12].

Як можливий фактор ризику серцево-судинних захворювань при подагрі розглядається запалення [22]. Характерним для подагри вважають гостре запалення. Загострення подагри пов'язують як з підвищеним ризиком смерті від всіх причин, так і від серцевої недостатності, інфаркту міокарда [26].

При подагрі має місце хронічне запалення. Так, в період між нападами у хворих на подагру виявлявся синовіальний панус при магнітно-резонансному дослідженні, що свідчить на користь хронічного запалення синовіальної оболонки. При цьому кореляція між рівнем сечової кислоти в сироватці крові та наяв-

ністю чи вираженістю синовіального пануса була відсутня [27].

У хворих на подагру за даними ультразвукового дослідження кількість суглобів, в яких виявлялося запалення в період гострого нападу артриту та в період між нападами, не зменшувалося, рівень високочутливого С-реактивного білка співвідносився [28].

Насьогодні хронічне запалення вважають одним із основних факторів ризику розвитку важких серцево-судинних ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит, спондилоартрит, подагричний артрит, для зниження ризику яких у цих хворих рекомендується адекватний контроль активності захворювань [29 – 31].

При подагрі вивчається значення високочутливого С-реактивного білка як біомаркера ризику важких серцево-судинних ускладнень. Так, виявлена асоціація таких ускладнень з підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного білка в сироватці крові (більше 5 мг/л)[22].

Питання патогенезу серцево-судинних захворювань при подагрі

Серед механізмів, які приводять до розвитку ССЗ у хворих на подагру, вивчаються як пов'язані з гіперурикемією, так і негіперурикемічні (наприклад, системне запалення як при інших хронічних системних запальних захворюваннях) [22].

Вважають, що гіперурикемія при подагрі може незалежно впливати на ризик розвитку атеросклерозу, а також через поєднані захворювання [9, 5–33].

Одним із таких шляхів вважають розвиток артеріальної гіпертензії через пошкодження нирок. При метаболічному синдромі цей вплив посилюється за рахунок інсулінорезистентності [3].

Гіперурикемія при подагрі може впливати на атерогенез, сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції,

окисленню ліпідів низької щільності [34–36]. Відомо, що сечова кислота може виконувати як антиоксидантну, так і прооксидантну функцію (рис.1) [37].

При подагрі спостерігається гостре запалення суглобів, викликане відкладенням кристалів солей сечової кислоти, як характерний прояв захворювання. Разом з тим подагра – хронічне запальне захворювання. Вважають, що хронічне запалення у хворих на подагру може бути одним з найважливіших факторів розвитку важких ССЗ, який не залежить від її клінічних проявів та інтенсивності гіперурикемії [22, 38].

Один з варіантів моделі механізму розвитку ССЗ при подагрі на основі аналізу літературних даних запропонував Singh J.A.

(2015) [4]. На ній відображені можливі патогенетичні механізми при подагрі як відомі (показано суцільною лінією), так і ті, які передбачаються (пунктирна лінія). Аналогічним чином зображена асоціація цих механізмів з кардіоваскулярним ризиком.

Водночас вказується, що деякі зв'язки між подагрою і системним запаленням можуть здійснюватися як через гіперурикемію, так і негіперурикемічним шляхом.

#### Основні підходи профілактики кардіоваскулярного ризику при подагрі

На сьогодні відсутні рекомендації щодо профілактики ризику серцево-судинних захворювань на відміну від тих, які розроблені для інших ревматичних захворювань [31].

Про значення, якого надається на сучасному етапі питанням профілактики ризику серцево-судинних захворювань та важких серцево-судинних подій свідчать останні Рекомендації EULAR з лікування подагри [39, 40]. Вони містять ряд положень, спрямованих на зниження кардіоваскулярного ризику. Зокрема, один з ключових постулатів (постулат С) безпосередньо стосують-

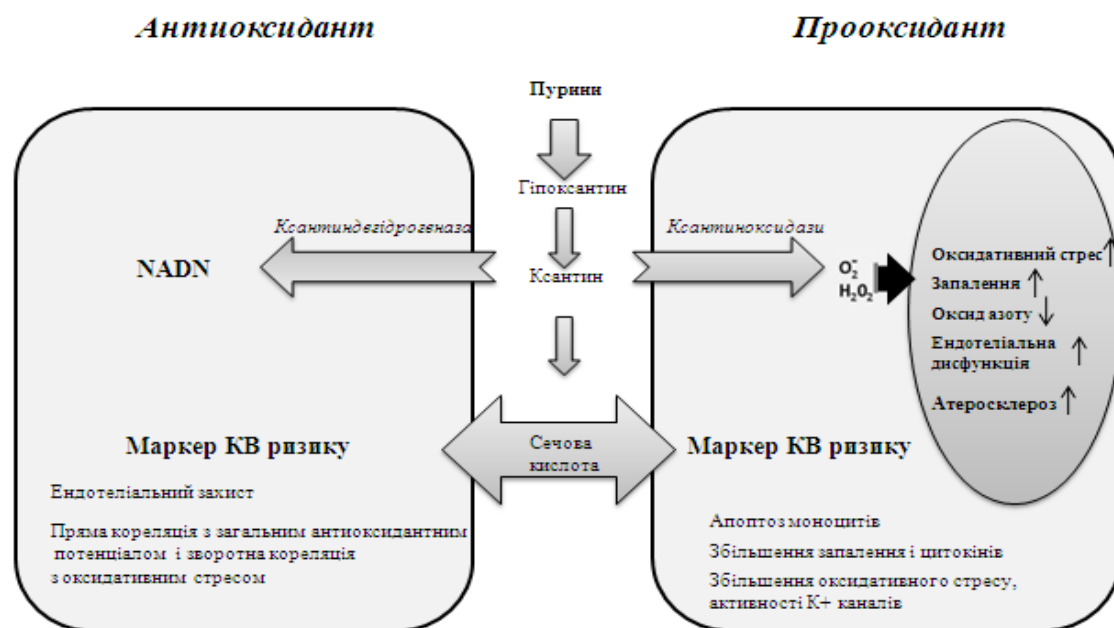


Рис.1. Сечова кислота як оксидант та антиоксидант і кардіоваскулярний ризик [37].

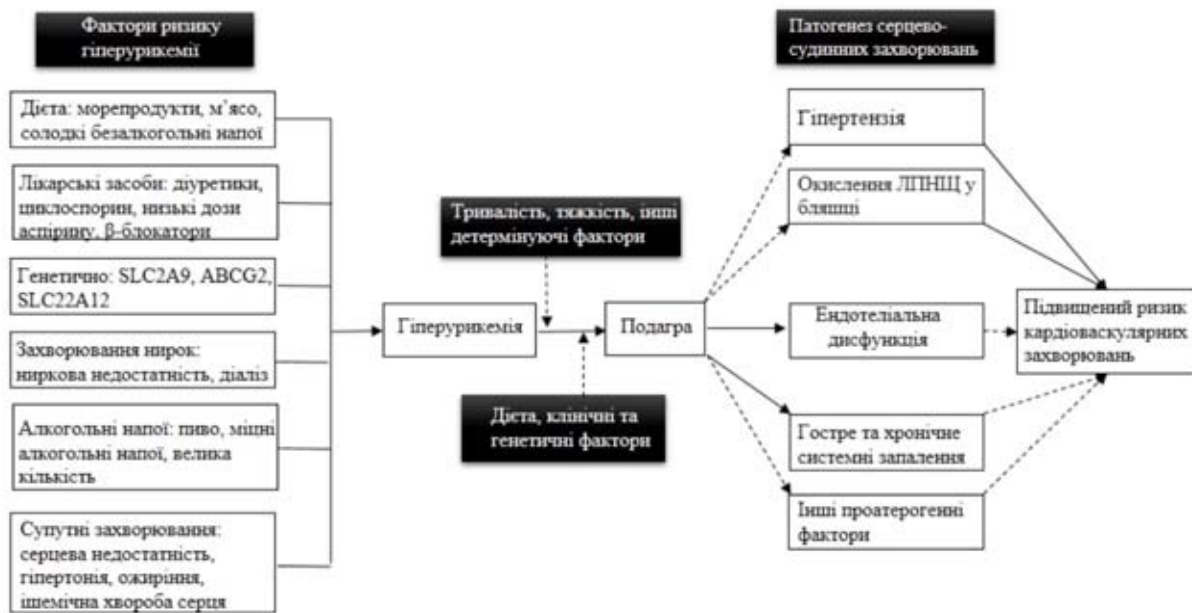


Рис. 2. Потенційні патогенетичні шляхи високого ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з подагрою [4].

ся виявлення коморбідних захворювань та серцево-судинних факторів ризику, їх профілактики та лікування.

«С. Кожен пацієнт з подагрою потребує систематичного спостереження для виявлення асоційованих і супутніх захворювань, серцево-судинних факторів ризику, в тому числі порушень функції нирок, ішемічної хвороби серця, СН, інсульту, захворювань периферичних артерій, ожиріння, гіперліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та куріння, які повинні бути розглянуті як невід'ємна частина менеджменту подагри.»[39].

В п. 5 Рекомендацій вказується на необхідність при наявності супутньої патології, такої як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, розпочинати уратзнижуючу терапію відразу після встановлення діагнозу подагри.

На сьогодні продовжується вивчення впливу уратзнижуючої терапії, ефективності та безпеки антигіперурикемічних препаратів, їх ролі у профілактиці кардіо-судинного ризику при подагрі.

Ряд проведених наукових досліджень показують, що уратзнижуюча терапія зменшує негативний вплив гіперурикемії на ризик серцево-судинних захворювань, смертність пацієнтів з подагрою [41].

Проте є дані, які вказують на відсутність такого зв'язку, хоча не заперечують можливого впливу на результат того, що терапія була розпочата при високих рівнях сечової кислоти у сироватці крові і зміни, які виникли внаслідок окислювального стресу, запалення могли бути не повністю і негайно оборотними при простому зниженні її рівня [6].

До основних уратзнижуючих препаратів, які рекомендуються до застосування і останніми рекомендаціями EULAR з лікування подагри, відносяться алопуринол та фебуксостат.

Пуриноподібні інгібітори ксантиноксидази можуть знижувати частоту несприятливих кардіо-судинних подій. Проте більш високі дози алопуринолу (більше 300 мг/добу) можуть бути пов'язані з втратою захисного ефекту, особливо при застосуванні з фуросемідом [16, 42].

Тривале застосування алопуринолу (більше 6 місяців) супроводжувалося зниженням ризику шлуночкових аритмій у хворих похилого віку. Частота виникнення аритмій зменшувалася зі збільшенням тривалості терапії алопуринолом [43].

Фебуксостат в дозах 80 і 120 мг/добу був більш ефективним щодо зниження рівня гіперурикемії, ніж алопуринол в дозах 100 – 300 мг/добу [44–45].

Препарат не вимагає корекції дози у хворих з легкою і помірною нирковою недостатністю (на відміну від алопуринолу) [47]. Він досить ефективний і легко переноситься при короткотерміновому лікуванні гіперурикемії у хворих з хронічною хворобою нирок та реципієнтами при трансплантації нирок [47].

У хворих на подагру та хронічну хворобу нирок і серцево-судинні захворювання або серцеву недостатність при лікуванні фебуксостатом спостерігалася менша частота серйозних кардіо-судинних подій ніж у тих, хто отримував алопуринол [48].

Показано, що фебуксостат не тільки впливає на рівень сечової кислоти у сироватці крові, а й пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та покращує функцію нирок у пацієнтів з гіперурикемією та артеріальною гіпертензією, що може мати значення у профілактиці серцево-судинних захворювань [49].

Водночас інші дослідження не виключають підвищення ризику серцево-судинних захворювань при застосуванні фебуксостату на відміну від алопуринолу [16, 50]. У хворих на подагру та супутні серцево-судинні

захворювання смертність від усіх причин та від серцево-судинних захворювань була вища при застосуванні фебуксостату у порівнянні з алопуринолом [51].

Деякі автори вказують, що лікування хворих на подагру не було пов'язане із збільшенням кардіоаскулярного ризику. А проте звертається увага на високу частоту виникнення серцево-судинних захворювань при подагрі та незадовільне дотримання вимог до лікування інгібіторами ксантиноксидази [41].

#### Висновки

На сьогодні високий кардіоаскулярний ризик при подагрі підтверджується численними дослідженнями.

З точки зору прогнозування кардіоаскулярного ризику ведуться пошуки показників, пов'язаних із впливом на кардіоаскулярний ризик гіперурикемії та запалення (зокрема, високочутливого С-реактивного білка).

Дослідження механізмів розвитку серцево-судинних захворювань при подагрі спрямовані на вивчення впливу гіперурикемії (як прямого, так і через інші захворювання) та системного запалення на ці процеси.

Вивчається можлива роль антигіперурикемічної терапії в профілактиці серцево-судинних захворювань та безпечність основних препаратів.

Одним з основних рекомендованих підходів до попередження розвитку серцево-судинних захворювань при подагрі на сьогодні залишається вплив на трагічні фактори їх ризику.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Кондратюк В.С., Тарасенко О.М. (2016) Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми. *Укр. ревматол. журн.*, 3(65): 30–37.
2. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Литвиненко С.В. (2015) Роль гіперурикемії в розвитку кардіоаскулярної патології. *Укр. ревматол. журн.*, 2(68): 39–46.
3. Логинова Т.К., Шостак Н.А., Копелев А.А. (2008) Поражение сердца при подагре. *Клиницист*, 3: 20–24.
4. Singh J.A. (2015) When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74: 631–634.
5. Kuo C, Grainge MJ, Mallen C, et al. (2016) Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75: 210–217.
6. Desai RJ, Franklin JM, Spoenlin-Allen J, Solomon DH et al. (2018) An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout. *PLoS ONE* 13(2): e0193622.
7. Mitchell S, Liedgens H, Johannes E (2017) THU0462 Mortality in patients with gout: a systematic review *Annals of the Rheumatic Diseases*; 76:382.
8. Nossent J, Raymond W, Divitini M et al (2016) OP0018 Hyperuricemia Increases Mortality Only in Patients with Gout and Existing Cardiovascular Disease. A Prospective Analysis from The Busselton Health Study *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75: 59–60.
9. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. (2014) Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*, 10:654–61.
10. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1104–10.
11. Perez-Ruiz F, Martınez-Indart L, Carmona L, et al. (2014) Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73:177–182.
12. Vincent Z L., Gamble G, House M. et al. (2017) Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *The Journal of Rheumatology*, March, 44 (3) 368–373.

13. Krishnan E (2012) Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction *BMJ Open*, 2:e000282. doi:10.1136/bmjopen-2011-000282

14. Seminog OO, Goldacre MJ. (2013) Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2251–2259.

15. Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. (2013) Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52: 111–117.

16. Bredemeier M., Lopes L. M., Eisenreich M. A. et al. (2018). Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, Feb 7;18(1):24.

17. Choi HK, Curhan G. (2007) Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*;116(8): 894–900.

18. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. (2007) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition. *Arthritis Rheum*. Feb 15;57(1):109-15.

19. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*;117:743-53.

20. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*;24:987-1003.

21. Kuo CF, See LC, Luo SF et al. (2010) Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. Jan;49(1):141-6.

22. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др. (2017) Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевт. архив.*, 05: 10–19.

23. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. (2015) Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink *Annals of the Rheumatic Diseases*; 74:642–647.

24. Kuo C.F., See L.C., Yu K.H. et al. (2013) Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*, 52: 127–134.

25. Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al. (2013) Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. Jul;106(7):647-58

26. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. (2010) Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*;170(15):1358–1364.

27. Carter JD, Patelli M, Anderson SR et al. (2015) An MRI assessment of chronic synovial-based inflammation in gout and its correlation with serum urate levels. *Clin Rheumatol*;34(2):345–351.

28. Chowalloor P, Cheah P, Keen HI. (2014) Subclinical Synovial Inflammation in Gout. *Arthritis & Rheumatology*. *ACR*;66(11) (Suppl.):S64.

29. Кардіоаскулярний ризик та ревматологічні захворювання кардіоревматологічний синдром: монографія / О.В. Курята, О.Ю. Сиренко; ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». – Дніпро: Герда, 2017. – 88 с.

30. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. (2010) EULAR evidencebased recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*;69(2):325–331.

31. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. (2017) EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update *Annals of the Rheumatic Diseases*;76:17–28.

32. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. (2013) Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*;9(1):13–23.

33. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. (2011) Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis-data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther*;13(2):R66.

34. Stamp LK, Turner R, Khalilova IS, et al. (2014) Myeloperoxidase and oxidation of uric acid in gout: implications for the clinical consequences of hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*; 53:1958–1965.

35. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. (2008) Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*;359(17):1811–1821.



36. So A, Thorens B. (2016) Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; Jun;120(6):1791-9.
37. Vassalle C, Mazzone A, Sabatino L, Carpegiani C. Uric Acid for Cardiovascular Risk: Dr.Jekyll or Mr. Hide? *Diseases*, 4 (1), 12.
38. Елусеев М.С., Желябина О.В., Маркелова Е.И. и др., (2016) Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибиторов интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. *Современная ревматология*, 10(1): 7–14.
39. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. (2016) 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 0: 1–14
40. Елусеев М.С. (2017) Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*, 55(6): 600–609.
41. Kim, S. C., Schneeweiss, S., Choudhry, N., Liu, J., Glynn, R. J., & Solomon, D. H. (2015). Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *The American Journal of Medicine*, 128(6), 653.e7–653.e16.
42. de Abajo F, Gil M, Rodriguez A, et al. (2015) Allopurinol use and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Heart*;101:679–85.
43. Singh J.A., Cleveland J. (2017) Allopurinol and the risk of ventricular arrhythmias in the elderly: a study using US Medicare data. *BMC Med.*, 15(1):59. Published 2017 Mar 22.
44. Edwards N.L. (2009) Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology (Oxford)*. May;48 Suppl 2: ii15-ii19.
45. Frampton J.E. (2015). Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*, 75(4): 427–438. (укр фeб)
46. Kim S, Kim HJ, Ahn HS, et al. (2017) Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.*;36(3): 274–281
47. Liu X, Liu K, Sun Q. et al. (2018) Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med. Sep*;16(3):1859–1865.
48. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, Lawrence D, Schulman KL. (2017) Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *American Health & Drug Benefits.*;10(8):393–401.
49. Tani S, Nagao K, Hirayama A. (2015) Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig. Dec*;35(12):823-31.
50. Aschenbrenner D.S. (2018) Risk of Heart-Related Death From Gout Medication. *AJN, American Journal of Nursing: March – Volume 118 – Issue 3 – p 23.*
51. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. (2018) Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*; 378:1200–1210.

## КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ПОДАГРЕ

В.Е. Кондратюк, О.В. Берзинь

Национальный медицинский университет  
имени О.О. Богомольца.

**Резюме.** В статье представлены данные по изучению факторов риска и поиска прогностических показателей кардиоваскулярного риска при подагре, современного понимания основных механизмов воздействия подагры на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены данные об эффективности и безопасности антиурикемической терапии при подагре с точки зрения кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** подагра, сердечно-сосудистые заболевания, аллопуринол, фебуксостат.

## CARDIOVASCULAR DISEASES AT GOUT

V. Ye. Kondratiuk, O.V. Berzin

Bohomolets National Medical University.

**Summary.** The article covers data on the study of the main risk factors and the search for prognostic indicators of cardiovascular risk in gout, a modern understanding of the main mechanisms of influencing the risk of cardiovascular diseases. Data on the efficacy and safety of anti-rheumatic therapy in gout from the point of view of cardiovascular risk are presented.

**Key words:** gout, cardiovascular diseases, allopurinol, febuxostat.



## ВПЛИВ ПОТЕНЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА ПРОТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ТКАНИНИ ПІХВИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ВАГІНІТОМ

Онищук Л.В.

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

**Метою** дослідження було вивчення впливу потенційного комбінованого лікарського засобу з протимікробною та протизапальною активністю на жирно кислотний склад ліпідів в тканинах піхви та сироватці крові щурів з модельованим вагінітом.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 35 щурах-самках лінії Vistar вагою 180-220 г. Тварини були розподілені на 5 груп: 1 – інтактні тварини, контроль; 2 – тварини з модельованим травматичним вагінітом (ТВ); 3 – ТВ + основа для супозиторій; 4 – ТВ + досліджуваний препарат з протизапальною та протимікробною активністю у вигляді вагінальних супозиторій; 5 – ТВ + препарат порівняння Нео-Пенотран® («ЕкселтісХелске С.Л.», Іспанія) у вигляді вагінальних супозиторій. Досліджуваний препарат містить ібупрофен, клотримазол і метронідазол у вигляді супозиторіїв. Нео-Пенотран® у своєму складі має міконазол та метронідазол. Обидва лікарські засоби включали ідентичну основу – вітепсол. Визначення жирнокислотного складу ліпідів у тканинах піхви та сироватці крові проводили за допомогою газохроматографічного методу.

**Результати** виявили 9 найбільш інформативних жирних кислот: із них міристинова  $C_{14:0}$ , пентодеканова  $C_{15:0}$ , пальмітинова  $C_{16:0}$ , стеаринова  $C_{18:0}$ , що відносяться до насичених жирних кислот (НЖК), а також олеїнова  $C_{18:1}$ , лінолева  $C_{18:2}$ , ліноленова  $C_{18:3}$ , арахідонова  $C_{20:4}$ , що складають суму ненасичених жирних кислот (ННЖК). Лінолева  $C_{18:2}$ , ліноленова  $C_{18:3}$ , арахідонова  $C_{20:4}$  ЖК входять до складу поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і характеризуються як незамінні.

**Висновки.** Отримані результати досліджень свідчать про наявність зміни сумарного вмісту НЖК, ННЖК та ПНЖК на фоні травматичного вагініту: НЖК – 44,5%, ННЖК – 55,5% і ПНЖК – 31,9% порівняно з 50,4%, 49,6% та 27,5% ліпідів у тканині піхви в контрольній групі. Виявлено, що після введення досліджуваного препарату на фоні травматичного вагініту спостерігалась нормалізація співвідношення НЖК – 37,8%, ННЖК – 62,2% і ПНЖК – 44,4% порівняно з 43,3 %, 56,7 % та 35,4 % ліпідів сироватки крові в контрольній патології.

Оскільки, запальні захворювання гінекологічного профілю супроводжуються значними порушеннями оксидантної рівноваги, важливим є дослідження зміни співвідношення жирнокислотного складу ліпідів. Основною причиною багатьох хвороб, в тому числі й вагінітів, є порушення метаболічних процесів на клітинному й субклітинному рівнях. З метою корекції даних змін застосовується значна кількість лікарських засобів, які частково знижують накопичення вільних радикалів і активних форм кисню [1]. Не існує жодного процесу в організмі, в якому ліпіди не відігравали б регуляторної ролі. Процес запалення це захисний механізм при інфекційних і травматичних порушеннях, що супроводжується порушенням обміну ліпідів. Зазвичай, запалення контролюється для запобігання пошкодження тканин і зменшенням терміну перебігу [2]. Неконтрольоване запалення може спричинити хронізацію запальних захворювань в гінекології [3]. У фізіологічних умовах насичені жирні кислоти (НЖК) у складі

тригліцеридів потрапляють у клітину через апоЕ/В100-рецептори ліпопротеїдів дуже низької щільності шляхом активного транспорту, який є основним, тоді як пасивна дифузія НЖК у клітину залежить від концентрації жирних кислот (ЖК) у крові [4]. Надлишок вільних ЖК в крові і накопичення метаболічно активної жирової тканини в органах є джерелом хронічного неконтрольованого системного запалення. Ядерні транскрипційні фактори (ЯТФ) – рецептори, що активуються Peroxysome proliferator-activating receptors (PPAR) є ключовими регуляторами обміну ліпідів. Судячи з експериментальних і клінічних даних, PPAR мають протизапальну активність, тіснопов'язаною з їх впливом на обмін ліпідів. Особливістю досліджуваних процесів є двоїста роль ліпідів, а саме будучи індукторами запалення, одночасно активують PPAR та володіють протизапальною активністю. Водночас великого значення набуває характер харчування, а саме співвідношення насичених і ненасичених ЖК [5].

Ненасичені жирні кислоти (ННЖК) являються структурними компонентами фосфоліпідів клітинних мембран, що регулюють транспорт речовин через біомембрани, забезпечують функціонування мембранозв'язаних білків та беруть участь у пластичних процесах організму. Крім цього, арахідонова кислота є основою для синтезу простагландинів (похідних протанової кислоти), які регулюють біохімічні реакції в організмі [6]. Дослідження доводять наявність впливу ННЖК на оксидативний стрес та можливість потенціювання даного процесу [7].

Це теоретично доводить необхідність експериментального дослідження нового комбінованого лікарського засобу з протимікробною та протизапальною активністю за умов моделювання вагінітів.

#### Мета дослідження.

Вивчення впливу потенційного комбінованого лікарського засобу з протимікробною та протизапальною активністю на жирнокислотний склад ліпідів в тканинах піхви та сироватці крові щурів з модельованим вагінітом.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на щурах-самицях масою 180–220 г. Догляд за тваринами (включаючи евтаназію) здійснювали відповідно до Директиви Європейського Союзу 2019/10/63 ЕУ про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та наукових цілях [8] та згідно з Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [9]. Тварин утримували в умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на звичайному збалансованому харчуванні та вільному доступі до води.

Тварини були розподілені на 5 груп: 1 – інтактні тварини, контроль; 2 – тварини з модельованим травматичним вагінітом (ТВ); 3 – ТВ + основа для супозиторій (О); 4 – ТВ + досліджуваний препарат з протизапальною та протимікробною активністю у вигляді вагінальних супозиторій (ДП); 5 – ТВ + препарат порівняння *Нео-Пенотран*<sup>®</sup> («*Екселтіс Хелске С.Л.*», Іспанія) у вигляді вагінальних супозиторій (ПП). Досліджуваний потенційний лікарський засіб містив ібупрофен, клотримазол і метронідазол у вигляді супозиторіїв. *Нео-Пенотран*<sup>®</sup> у своєму складі мав міконазол та метронідазол. Обидва лікарські засоби включали ідентичну основу – вітепсол. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом з наступним вилученням тканин піхви та печінки.

**Газохроматографічне визначення ЖК ліпідів у тканинах піхви.** Наважку тканини піхви в кількості 0,3–0,5 г поміщали в гомогенізатор, отриманий гомогенат переносили в мірну пробірку об'ємом 10 мл та заливали 5 мл хлороформ-метаноловою сумішшю у співвідношенні 2 : 1 (згідно методу Фолча) і витримували у холодильнику протягом 30 хв [1,10]. Для кращого розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Після чого, піпеткою Пастера відбирали нижню хлороформну фазу. Етап екстрагування повторювали 2 рази для повного ізолювання. Об'єднані хлороформні екстракти концентрували до об'єму однієї краплі методом випарювання

під струменем газоподібного азоту на водяній бані при температурі в 45°C. До сухого осаду ліпідів додавали 5 мл 1 % розчину сульфатної кислоти у метанолі та переносили розчин у скляну ампулу об'ємом 10 мл. Згодом проводили гідроліз та метилювання (базуючись на методі Синяка) у термостаті при температурі в 85 °C протягом 20 хв, але лише після запаювання ампул [1,11]. Екстракцію метильованих ЖК проводили двократно додаючи 5 мл гексан-ефірної суміші у співвідношенні 1:1. Для розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Верхню фазу відбирали піпеткою Пастера. Об'єднані екстракти випарювали досуха в потоці газоподібного азоту за 45 °C на водяній бані. Сухий осад розчиняли в 40–50 мкл чистого гексану та в кількості 5 мкл вносили у випарювач хроматографа. Газохроматографічний аналіз спектра ЖК ліпідів проводили на газовому хроматографі «Цвет-500», Росія з полум'яно-іонізаційним детектором в ізотермічному режимі за таких умов: скляна колонка (розміром 3 м x 0,3 см), заповнена 5 % фазою поліетилєнглїколюсукцинату на хроматі N-AW-HMDS (зернистість – 0,125–0,160 мм), температура колонки – +180 °C, температура випарювача – +250 °C, витрати азоту та водню – 35 мл/хв, повітря – 200 мл/хв, швидкість діаграмної стрічки – 240 мм/год, чутливість шкали – 10<sup>-9</sup>А, об'єм проби, яку вносили – 5 мкл, тривалість аналізу – 30 хв. Ідентифікували ЖК за піками на хроматограмі, порівнюючи час утримання з часом утримання піків стандартних речовин з відомим якісним та кількісним складом. Кількісну оцінку спектра ЖК проводили методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК та обраховували їхній склад у відсотках. Похибка становила ± 10 %.

У спектрі ЖК ліпідів тканин піхви та сироватки крові було виявлено 9 найбільш інформативних ЖК: із них міристинова C<sub>14:0</sub><sup>0</sup>, пентодеканова C<sub>15:0</sub><sup>0</sup>, пальмітинова C<sub>16:0</sub><sup>0</sup>, стеаринова C<sub>18:0</sub><sup>0</sup>, що відносяться до НЖК, а також олеїнова C<sub>18:1</sub>, лінолева C<sub>18:2</sub>, ліноленова C<sub>18:3</sub>, арахідонова C<sub>20:4</sub>, що складають суму ННЖК. Лінолева C<sub>18:2</sub>, ліноленова C<sub>18:3</sub>, арахідонова C<sub>20:4</sub> ЖК входять до складу поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і характеризуються як незамінні.

Результати досліджень відображено у вигляді середньоарифметичного (М) та стандартної похибки (m), з врахуванням кількості тварин (n). Отримані дані обробляли за допомогою U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні [1,12]. Відмінності вважали достовірними при P < 0,05.

**Результати та їх обговорення.** У сироватці крові та тканині піхви тварин ідентифіковано тотожні вищі ЖК, що відрізняються тільки відсотковим вмістом в залежності від біологічного об'єкта. При порівнянні контрольних показників жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові та тканин піхви виявлено різницю у співвідношенні НЖК, ННЖК та ПНЖК. Для тканин піхви та сироватки крові контрольної групи характерне однакове співвідношення насичених та ненасичених ЖК (50/50 %). Рівень ПНЖК складає майже 28 % від усієї кількості вищих ЖК.

Таблиця 1

Жирнокислотний склад ліпідів тканин піхви щурів з експериментальною вагінітом, % (M ± m; n = 7)

Назва ЖК	Тканина піхви				
	Контроль	ТВ	ТВ+О	ТВ+ДП	ТВ+ПП
Міристинова C <sub>14:0</sub>	0,5±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,6±0,1**	0,5±0,1
Пентодеканова C <sub>15:0</sub>	0,5±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,6±0,1**	0,6±0,1**
Пальмітинова C <sub>16:0</sub>	33,3 ±1,5	28,6± 1,3*	29,0± 1,0*	32,9 ±1,5**	24,3± 1,1*/**
Маргарінова C <sub>17:0</sub>	0,5±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,6±0,1**	0,6±0,1**
Стеаринова C <sub>18:0</sub>	15,6 ±0,6	15,0± 1,0	15,4± 1,0	15,5 ±0,9	16,3± 1,0
Олеїнова C <sub>18:1</sub>	20,1 ±1,5	23,3± 1,0*	23,3± 1,5*	21,9 ±1,3	24,0± 0,6*
Лінолева C <sub>18:2</sub>	23,4 ±1,3	20,3 ±1,5*	26,8± 1,1**	24,1± 1,3**	27,7± 1,5
Ліноленова C <sub>18:3</sub>	0,5±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
Арахідонова C <sub>20:4</sub>	3,6 ±0,5	11,3 ±0,5*	3,7± 0,6**	3,5± 0,5**	5,6± 0,8*/**
Σ НЖК	50,40 ±1,60	44,50 ± 1,80*	45,60 ± 2,00*	50,10± 1,50**	42,30 ±1,60*
Σ ННЖК	49,60 ± 1,60	55,50 ± 1,80*	54,40 ± 2,00*	49,90 ± 1,50**	57,70 ± 1,60*
Σ ПНЖК	27,50 ± 1,50	31,90 ± 1,60*	30,90 ± 1,80*	28,10 ± 1,30**	33,80 ± 1,50*

Примітка. Тут і в табл. 2: \*вірогідність відносно контролю (P &lt; 0,05), \*\*вірогідність відносно 2 групи (P &lt; 0,05).

Таблиця 2

Жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові щурів з експериментальним вагінітом, % (M ± m; n = 10)

Назва ЖК	Сироватка крові				
	Контроль	ТВ	ТВ+О	ТВ+ДП	ТВ+ПП
Міристинова C <sub>14:0</sub>	0,4±0,1	0,5± 0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1
Пентодеканова C <sub>15:0</sub>	0,4±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,5±0,1
Пальмітинова C <sub>16:0</sub>	25,7 ±1,3	29,9± 1,6*	28,3± 1,5*	23,8 ±1,6**	33,6± 1,3*/**
Маргарінова C <sub>17:0</sub>	0,4±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1
Стеаринова C <sub>18:0</sub>	16,4 ±1,0	13,6± 1,0*	12,0± 0,6*	13,1 ±0,8*	9,6± 0,7*/**
Олеїнова C <sub>18:1</sub>	21,4 ±1,3	21,7± 1,1	16,8± 1,0*/**	17,8 ±1,0*/**	13,9± 0,8*/**
Лінолева C <sub>18:2</sub>	26,6 ±1,3	27,2 ±1,5	30,4± 1,5*/**	30,1± 1,2*/**	30,4± 1,5*/**
Ліноленова C <sub>18:3</sub>	0,4±0,1	0,6±0,1	0,3±0,1**	0,3±0,1**	0,5±0,1
Арахідонова C <sub>20:4</sub>	8,4 ±0,6	5,4 ±0,5*	11,3± 0,8*/**	14,0± 1,0*/**	10,6± 0,6*/**
Σ НЖК	43,30 ±1,80	45,00 ± 1,60	41,20 ± 1,60**	37,80± 1,80*/**	44,50 ±2,00
Σ ННЖК	56,70 ± 1,80	55,00 ± 1,60	58,80 ± 1,60**	62,20 ± 1,80*	55,50 ± 2,00
Σ ПНЖК	35,40 ± 1,50	33,20 ± 1,30	42,00 ± 1,50*/**	44,40 ± 1,60*/**	41,50 ± 1,80*/**

Проведені дослідження показали, що в щурів з експериментальним вагінітом спостерігалися зміни жирнокислотного складу ліпідів у тканині піхви, а саме підвищена ненасиченість (майже 55 %) за рахунок арахідонової та олеїнової ЖК (табл. 1). Встановлено статистично достовірне збільшення суми ПНЖК ліпідів тканин піхви переважно за рахунок зростання вмісту арахідонової ЖК. Сума ННЖК достовірно змінилася порівняно з контролем. Натомість рівень пальмітинової кислоти був у 1,2 рази вищий, лінолевої у 1,1 рази, ніж у контрольній групі. Серед змін у спектрі ПНЖК слід відмітити зростання вмісту арахідонової кислоти в 3,1 рази. Ці зміни не відобразилися на сумі ННЖК: (55,5 ± 1,8) % проти (49,6 ± 1,6) % у контролі. У досліджуваних щурів з травматичним вагінітом де проводилося лікування ДП показники достовірно не відрізнялися від значення контрольної групи, тобто спостерігалась тенденція до нормалізації ЖК співвідношення, порівняно з

препаратом порівняння, де співвідношення ЖК було зміщено в сторону ННЖК в 1,4 рази.

Вплив досліджуваного препарату на спектр ЖК ліпідів сироватки крові був не такий виражений, як у тканинах піхви щурів. Суми НЖК, ННЖК і ПНЖК ліпідів сироватки крові тварин із групи ТВ достовірно не змінилися порівняно з контролем (табл. 2).

Введення ДП на фоні травматичного вагініту достовірно вплинуло на суми НЖК – 37,8%, ННЖК – 62,2% і ПНЖК – 44,4% порівняно з 43,3 %, 56,7 % та 35,4 % ліпідів сироватки крові в контрольній групі щурів. Слід зазначити зниження вмісту ненасиченої арахідонової ЖК порівняно з групою тварин з експериментальною патологією у 1,6 разів та підвищення у 1,7 разів при лікуванні ДП і в 1,3 разів при лікуванні ПП порівняно з контролем. У сироватці крові при лікуванні ДП вміст пальмітинової кислоти зменшився у 1,3 рази, а стеаринової кислоти статистично достовірно не відрізнявся від

показників групи тварин з експериментальною патологією (табл. 1). Зміни вмісту досліджених в роботі ННЖК носили різноспрямований характер. Уміст олеїнової кислоти зменшився в 1,2 рази, лінолевої кислоти виріс у 1,1 рази, а ліноленової кислоти зменшився в 2 рази порівняно з показниками тварин з нелікованим вагінітом (табл. 2).

Досліджуваний препарат за умов експериментального вагініту у щурів справляв більш виражену дію на ЖК склад ліпідів сироватки крові і тканин піхви порівняно з основою та препаратом порівняння. Сума НЖК у тканинах піхви достовірно збільшилась порівняно з показниками тварин ТВ, ТВ+О та групи ТВ+ПП (табл. 1). Рівень у тканинах піхви та сироватці крові міристинової ЖК достовірно був вище, ніж у тварин із групи ТВ. Сума ПНЖК у у тканинах піхви достовірно зменшилась порівняно з показниками тварин із груп ТВ, ТВ+О та ТВ+ПП. У сироватці крові статистично достовірно виріс арахідонової ЖК порівняно з показниками тварин з ТВ та контрольною групою. У тканині піхви щурів ТВ+ДП сума НЖК становить  $(50,1 \pm 1,5) \%$ , ННЖК –  $(49,9 \pm 1,5) \%$ , ПНЖК –  $(28,1 \pm 1,3) \%$ , що статистично достовірно не відрізняється від показників контрольних тварин:  $(50,4 \pm 1,6) \%$ ,  $(49,6 \pm 1,6) \%$  і  $(27,5 \pm 1,5) \%$  відповідно. У сироватці статистично достовірно відрізнялися суми НЖК –  $(37,8 \pm 1,8) \%$ , ННЖК –  $(62,2 \pm 1,8) \%$  і ПНЖК –  $(44,4 \pm 1,6) \%$  від контрольної групи  $(43,3 \pm 1,8) \%$ ,  $(56,7 \pm 1,8) \%$  і  $(35,4 \pm 1,5) \%$  відповідно.

Проведені дослідження показали виражений вплив досліджуваного препарату на жирнокислотний спектр ліпідів у тканині піхви та сироватки крові щурів з експериментальним вагінітом. Арахідонова кислота, що вивільнюється з молекул фосфоліпідів клітинних мембран, до складу яких вона входить. Під час альтерації під впливом високих концентрацій внутрішньоклітинних йонів  $Ca^{2+}$  та особливого білка-активатора відбувається активація мембранних фосфоліпаз, зокрема фосфоліпази А2 як медіатора запалення. На нашу думку, ДП призводить до відновлення складу ЖК ліпідів завдяки прямій протизапальній дії, яка призводить до зниження утворення арахідонової кислоти за рахунок впливу НПЗЗ.

#### Висновки

1. Проведені дослідження показали, що в щурів з модельованим травматичним вагінітом спостерігалися зміни жирнокислотного складу ліпідів у тканині піхви. Серед НЖК змін зазнав рівень пальмітинової кислоти, який зменшився в 1,2 рази, тоді як рівень олеїнової ННЖК зріс майже в 1,2 рази порівняно з контролем. Найбільш вираженими зміни були у рівнях ПНЖК, а саме вміст лінолевої кислоти знизився в 1,2 рази, арахідонової кислоти підвищився в 3,1 рази порівняно з по-

казниками в контрольній групі. Виявлено зміну сумарного вмісту НЖК, ННЖК та ПНЖК на фоні травматичного вагініту: НЖК – 44,5%, ННЖК – 55,5% і ПНЖК – 31,9% порівняно з 50,4%, 49,6% та 27,5% ліпідів у тканині піхви в контрольній групі.

2. За умов травматичного вагініту досліджуваний препарат знижував вміст арахідонової кислоти в тканині піхви в 3,2 разів  $(3,5 \pm 0,5) \%$ ,  $P < 0,05$ . Вплив досліджуваного препарату на вміст арахідонової кислоти в тканині піхви порівняно з препаратом порівняння більш виражений на 65%, що може свідчити про протизапальну дію досліджуваного препарату.

3. Виявлено, що після введення досліджуваного препарату на фоні травматичного вагініту спостерігалась нормалізація співвідношення НЖК – 37,8%, ННЖК – 62,2% і ПНЖК – 44,4% порівняно з 43,3 %, 56,7 % та 35,4 % ліпідів сироватки крові в контрольній патології.

#### ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотинною кислотою (МІГУ-1) на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів і гепатоцитів щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю / І. В. Ніженковська, В. П. Нароха, О. В. Кузнецова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 1. – С. 68-75.
2. Nizhenkovska I.V., Onyshchuk L.V., Savosko S.I. Efficacy study of vaginal suppositories with anti-inflammatory and antimicrobial effect on a model of experimental vaginitis // Реценз-2018, №6. – 834-843
3. Calder P.C. 3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83. — P. 1505-1519.
4. Титов В. Н. Конформация apoB-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии / В. Н. Титов, В. А. Амелюшкина, Т. А. Рожкова // Клини. лаб. диагн. – 2014. – № 1. – С. 27–38.
5. Расин М. С. Липиды, воспаление и патология человека: роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (обзор литературы) / М. С. Расин // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – № 5. – С. 86-91.
6. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. IUBMB Life. 2015 Sep;67(9):659-67
7. Comparative effects of curcumin and an analog of curcumin on alcohol and PUFA induced oxidative stress / R. Rukkumani, K. Aruna, P. Varma [etal.] // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2004. – V. 7 (2). – P. 274–83.
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>.
9. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
10. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / Folch J., Lees M., Sloane Stanley G. H. // J. Biol. Chem. – 1957. – V. 226. – P. 497–509.
11. Сняк К. М. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования / Сняк К. М., Оргель М. Я., Крук В. И. // Лаб. дело. – 1976. – № 1. – С. 37–41.
12. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин, пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 143 с.



**ВЛИЯНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И  
ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА  
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ТКАНИ  
ВЛАГАЛИЩА И СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС С  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ВАГИНИТОМ**

*Л.В. Онищук*

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

**Целью** исследования было изучение влияния потенциального комбинированного лекарственного средства с противомикробной и противовоспалительной активностью на жирнокислотный состав липидов в тканях влагалища и сыворотке крови крыс с моделируемым вагинитом.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 35 крысах-самках линии Vistar весом 180-220 г. Животные были разделены на 5 групп: 1 – интактные животные, контроль; 2 – животные с моделируемым травматическим вагинитом (ТВ); 3 – ТВ + основа для суппозитория; 4 – ТВ + исследуемый препарат с противовоспалительной и противомикробной активностью в виде вагинальных суппозитория; 5 – ТВ + препарат сравнения Нео-Пенотран® («ЕкселтисХелске С.Л.», Испания) в виде вагинальных суппозитория. Исследуемый препарат содержал ибупрофен, клотримазол и метронидазол в виде суппозитория. Нео-Пенотран® в своем составе имел миконазол и метронидазол. Оба лекарственных средства включали идентичную основу – витепсол. Определение жирнокислотного состава липидов в тканях влагалища и сыворотке крови проводили с помощью газохроматографического метода.

**Результаты** выявили 9 наиболее информативных жирных кислот: из них миристиновая С14:0, пентодекановая С15:0, пальмитиновая С16:0, стеариновая С18:0, относящихся к насыщенным жирным кислотам (НЖК), а также олеиновая С18:1, линолевая С18:2, линоленовая С18:3, арахидоновая С20:4, составляющих сумму ненасыщенных жирных кислот (ННЖК). Линолевая С18:2, линоленовая С18:3, арахидоновая С20:4 ЖК входят в состав полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и характеризуются как незаменимые.

**Выводы.** Полученные результаты исследований свидетельствуют о наличии изменения суммарного содержания НЖК, ННЖК и ПНЖК на фоне травматического вагинита: НЖК – 44,5%, ННЖК – 55,5% и ПНЖК – 31,9% по сравнению с 50,4%, 49,6% и 27,5% липидов в ткани влагалища в контрольной группе. Выявлено, что после введения исследуемого препарата на фоне травматического вагинита наблюдалась нормализация соотношения НЖК – 37,8%, ННЖК – 62,2% и ПНЖК – 44,4% по сравнению с 43,3%, 56,7% и 35,4% липидов сыворотки крови в контрольной патологии.

**EFFECT OF POTENTIAL MEDICINAL  
PRODUCT ANTI-INFLAMMATORY  
AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY ON THE  
FATTY-ACIDIC COMPOSITION OF THE VAGINE  
TISSUE AND BLOOD SERUM  
OF RATS WITH EXPERIMENTAL VAGINITIS**

*L.V. Onyshchuk*

*National Medical University O.O. Bohomolets, Kiev*

The purpose of the study was to investigate the effect of a potential combined drug with antimicrobial and anti-inflammatory activity on the fatty acid composition of lipids in vaginal tissue and blood serum of rats with simulated vaginitis.

**Materials and methods.** The study was conducted on 35 female rats of the Vistar line weighing 180-220 g. Animals were divided into 5 groups: 1 – intact animals, control; 2 – animals with simulated traumatic vaginitis (TV); 3 – TV + base for suppository; 4 – TV + study drug with anti-inflammatory and antimicrobial activity in the form of vaginal suppository; 5 – TV + comparative product Neo-Penotran® (“Ekselstix Helske SL”, Spain) in the form of a vaginal suppository. The study drug contained ibuprofen, clotrimazole and metronidazole in the form of suppositories. Composition Neo-Penotran® contains miconazole and metronidazole. Basis of the both medicines was the same – Vitepsol. Determination of the fatty acid composition of lipids in the tissues of the vagina and serum was carried out using the gas chromatography method.

The results revealed 9 of the most informative fatty acids: of them meristic C14:0, pentodecan C15:0, palmitic C16:0, stearic C18:0 related to saturated fatty acids (SFAs), and oleic C18:1, linoleic C18:2, linolenic C18:3, arachidonic C20:4, which is the sum of unsaturated fatty acids (UFAs). Linoleic C18:2, linolenic C18:3, arachidonic C20:4 LC are part of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and are characterized as essential.

**Conclusions.** The study results showed that there is a change in the total content of SFA, UFA and PUFA in the background of traumatic vaginitis: SFAs – 44.5%, UFA – 55.5% and PUFA – 31.9% versus 50.4%, 49.6% and 27.5% of lipids in the vaginal tissue in the control group. It was found that after administration of the study drug against the background of traumatic vaginitis, the normalization of the SFA ratio was 37.8%, the UFA 62.2%, and the PUFA – 44.4% compared to 43.3%, 56.7% and 35.4% serum lipids in the control pathology.



# КЛІНІКО-РЕЗУЛЬТАТИВНІ РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ ІНВАЛІДНОСТІ СЕРЕД ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНИХ ПРИГОД

Гур'єв С.О., Яровий Д.М.

Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України». м. Київ, Україна

**Мета дослідження** – визначення клініко-результативних ризиків виникнення інвалідності серед постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод з метою формування принципів реабілітації, направлених на зниження рівня та ступеню інвалідності даного контингенту.

**Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний науковий аналіз 219 випадків встановлення групи інвалідності, що настала в результаті ДТП на базі Київського міського центру медико-соціальної експертизи та відділення політравми з блоком інтенсивної терапії Державного закладу «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України».

**Резюме.** Визначено клініко-результативні ризики настання інвалідності на основі аналізу 219 випадків серед постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод, які отримали інвалідність. Визначення клінічних результативних ризиків виникнення інвалідності серед постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод є важливим етапом розробки комплексної системи реабілітації направленої на зниження рівня та ступеня інвалідності серед постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод. Найбільші ризики мають особи чоловічої статі, вікова група яких 46-75 років, та пішоходи, постраждали з комбінованими механізмами травми. Найбільші ризики мають клініко-анатомічні групи «кінцівки» та «хребет», клініко-нозологічні групи «КТАСТ», «КСТ», «КТАТ» та пошкодження, що оцінені за шкалою ISS від 25 до 75 балів. Необхідно та доцільно притримуватись принципу індивідуалізації вибору та проведення заходів реабілітації залежно не тільки від клініко-нозологічної характеристики пошкодження, але й від рівня показника ризику настання інвалідності. Особливістю проведення реабілітації постраждалих в результаті ДТП є початок процесу реабілітації починаючи із стадії нестабільної адаптації та необхідність забезпечення безперервності реалізації реабілітаційних заходів.

**Ключові слова:** реабілітація, принципи реабілітації, інвалідність, дорожньо-транспортні пригоди, клінічні результативні ризики.

## Вступ

За даними «Глобальної доповіді про стан безпеки дорожнього руху 2018 р.», щорічно у світі внаслідок ДТП гине 1,35 млн осіб, ще близько 10 млн. осіб отримують травми різного ступеня тяжкості, що є важливою причиною інвалідності. У наш час ДТП займають 9 місце серед усіх причин смертності, а згідно з прогнозами світових експертів до 2020 р. Можуть зайняти третє. ДТП є головною причиною смертності та інвалідизації серед осіб працездатного віку. Майже третина потерпілих – це молоді люди у віці 15-29 років. Якщо середній вік серед померлих внаслідок серцево-судинної патології складає 79 років, онкологічних захворювань – 68,8 років, то від травматичних ушкоджень – 34,4 роки [144]. В Україні середній вік травмованих у ДТП – 34,5 роки, а загиблих – на 5 років більше. В останні роки спостерігається тенденція до зниження середнього віку потерпілих від ДТП, як серед чоловіків, так і серед жінок. Із загальної кількості загиблих 76 % – чоловіки, 24 % – жінки. В умовах зростання інтенсивності дорожнього руху медико-соціальною проблемою залишається інвалідизація пост-

раждалих внаслідок травм, отриманих в результаті ДТП, оскільки серед несприятливих наслідків ДТП спостерігається подальше її збільшення. Так, за даними І. Г. Петрової та співавт. (2007), Кожен десятий випадок первинного виходу на інвалідність серед дорослого населення обумовлений отриманням важкої травми в результаті ДТП. У Європейському регіоні через ДТП понад 2,3 млн. щорічно осіб унаслідок ДТП отримують травми і стають інвалідами. Як відмічає більшість авторів, саме внаслідок ДТП постраждали отримують найбільш серйозні, важкі травми з грубими пошкодженнями опорно-рухового апарату, інших органів і систем організму, що призводять до стійкої інвалідизації.

**Результати та обговорення.** Теорія клінічного управління ризиками передбачає, що ризикстворюючими факторами можуть бути всі будь-які клініко-нозологічні або клініко-епідеміологічні явища або процеси, причому піддається оцінці динаміка показників під впливом клінічних та клініко-організаційних ризиків. Загальний ризик клініко-результативних ризиків масиву дослідження складає 0,52, що може бути оцінено як

критичний. Зважаючи з вищевикладеного, нами була проведена оцінка клініко-результативних ризиків виникнення важкого ступеню інвалідності серед постраждалих, інвалідизованих внаслідок ДТП.

Дані, що наведено в таблиці 4.3 свідчать, що існує певна різниця у розподілі, так клінічні результативні ризику у віковій групі 61-75 років у чоловіків та 46-60 років у жінок в межах однієї якісної групи – катастрофічні, в інших вікових групах у чоловіків та жінок показник якісної характеристики знаходиться в межах критичний та суттєвий, а саме чоловіки у віковій групі до 30 років, 31-45 років показник ризику складає 0,42 та 0,44 – суттєвий. А у вікових групах 46-60 років показник ризику складає 0,61 – критичний. У жінок у віковій групі до 30 років показник ризику 0,21 – не суттєвий. У віковій групі 31-45 років та 61-75 років показник ризику 0,7 та 0,75 – критичний. Отже, можна зробити висновок, що при порівнянні показника клініко-результативного ризику в чоловіків та жінок у всіх вікових групах тяжкі групи інвалідності серед постраждалих внаслідок

ДТП переважають у чоловіків, особливо молодого та працездатного віку (до 60 років).

Аналіз даних, що наведено в таблиці 2 вказує на те, що найбільший показник клініко-результативних ризиків мають пішоходи та пасажирів 4-х колісного транспортного засобу, де показник ризику становить 0,81 та 0,64 – катастрофічний та критичний відповідно, а щодо інших учасників руху – водії 4-х колісного транспортного засобу та водії/пасажирів 2-х колісного транспортного засобу показник ризику становить 0,32 та 0,32 – суттєвий. Можна зробити висновок, що пасажирів 4-х колісного транспорту та пішоходи, які постраждали у результаті ДТП, мають більший клінічний результативний ризик виникнення тяжких груп інвалідності.

Аналіз даних наведених в таблиці 3 вказує на те, що найбільший показник клініко-результативних ризиків мають пішоходи та пасажирів 4-х колісного транспортного засобу, де показник ризику становить 0,81 та 0,64 – катастрофічний та критичний відповідно, а щодо інших учасників руху – водії 4-х колісного транспортного за-

Таблиця 1.

**Розподіл клінічних результативних ризиків, пов'язаних з ризикстворюючим фактором «вік та стать»**

Вік	Чоловіки			Жінки		
	Показники ризику	Якісна характеристика	R	Показники ризику	Якісна характеристика	R
До 30	0,42	суттєвий	1	0,21	несуттєвий	4
31-45	0,44	суттєвий	2	0,7	критичний	2
46-60	0,61	критичний	3	0,74	катастрофічний	3
61-75	1,0	катастрофічний	4	0,75	критичний	1

Таблиця 2.

**Розподіл клінічних результативних ризиків, пов'язаних з ризикстворюючим фактором «механізм виникнення травми»**

Механізм виникнення травми	Показник ризику	Якісна характеристика	R
Прямий удар	0,57	критичний	3
Падіння	0,38	суттєвий	4
Розтягнення/стиснення	0,81	катастрофічний	2
Комбінація механізмів	0,95	катастрофічний	1

Таблиця 3.

**Розподіл клінічних результативних ризиків, пов'язаних з ризик створюючим фактором «участь у русі»**

Участь у русі	Показник ризику	Якісна характеристика	R
Водій 4-х колісного транспорту	0,32	суттєвий	4
Пасажир 4-х колісного транспорту	0,64	критичний	2
Пішохід	0,81	катастрофічний	1
Водій/пасажир 2-х колісного транспорту	0,34	суттєвий	3

Таблиця 4.

**Розподіл клінічних результативних ризиків, пов'язаних з ризик створюючим фактором «клініко-нозологічна група»**

Клініко-нозологічна група	Показник ризику	Якісна характеристика	R
КСТ	0,78	критичний	2
КТТ	0,28	суттєвий	6
КТСТ	0,30	суттєвий	5
КТАСТ	1,30	катастрофічний	1
КАСТ	0,20	несуттєвий	7
КТАТ	0,75	критичний	3
ТСТ	0,35	суттєвий	4

## Розподіл клінічних результативних ризиків, пов'язаних з ризикстворюючим фактором «тяжкість пошкодження»

Тяжкість пошкодження за шкалою ISS, бали	Показник ризику	Якісна характеристика	R
До 15	0,28	суттєвий	3
16-24	0,25	суттєвий	5
25-34	0,60	критичний	4
35-44	1,90	катастрофічний	2
45-75	2,30	катастрофічний	1

собу та водії/пасажери 2-х колісного транспортного засобу показник ризику становить 0,32 та 0,32 – суттєвий. Можна зробити висновок, що пасажери 4-х колісного транспорту та пішоходи, які постраждали у результаті ДТП, мають більший клінічний результативний ризик виникнення тяжких груп інвалідності.

Дані, що наведено в таблиці 4 свідчать, що суто прямого зв'язку між кількістю пошкоджених анатомічних областей та величиною ризиків не існує, але має значення якість та характер пошкодження. Катастрофічний ризик виникнення тяжких груп інвалідності має клініко-нозологічна група КТАСТ (1,3), такі клініко-нозологічні групи, як КСТ, КТАТ (0,75-0,78) мають показник ризику – критичний, такі клініко-нозологічні групи, як КТСТ та ТСТ (0,3-0,35) мають показник ризику суттєвий, а група КАСТ (0,20) має показник ризику несуттєвий.

Дані, що наведено в таблиці 5 свідчать, що при тяжкості пошкодження до 15 балів, 16-24 бали ризик виникнення тяжкої інвалідності внаслідок ДТП є «суттєвий» (0,28 та 0,25 відповідно), при тяжкості пошкодження 25-34 бали показник ризику є «критичний» (0,6), а при тяжкості пошкодження 35-44 бали та 45-75 бали показник ризику «катастрофічний». Тобто із збільшенням показника тяжкості пошкодження за шкалою ISS збільшується ризик виникнення більш тяжких груп інвалідності серед постраждалих внаслідок ДТП.

### Висновки

1. Визначення клінічних результативних ризиків виникнення інвалідності серед постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод є важливим етапом розробки комплексної системи реабілітації направленої на зниження рівня та ступеня інвалідності серед постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод.

2. Найбільші ризики мають особи чоловічої статі, вікова група яких 46-75 років, та пішоходи, постраждали з комбінованими механізмами травми.

3. Найбільші ризики мають клініко-анатомічні групи «кінцівки» та «хребет», клініко-нозологічні групи «краніо-торако-абдомено-скелетна травма», «краніо-скелетна травма», «краніо-торако-абдомінальна травма» та пошкодження, що оцінені за шкалою ISS від 25 до 75 балів.

4. Необхідно та доцільно притримуватись принципу індивідуалізації вибору та проведення заходів реабілітації залежно не тільки від клініко-нозологічної характеристики пошкодження, але й від рівня показника ризику настання інвалідності.

5. Особливістю проведення реабілітації постраждалих в результаті ДТП є початок процесу реабілітації починаючи із стадії нестабільної адаптації та необхідність забезпечення безперервності реалізації реабілітаційних заходів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

### ЛІТЕРАТУРА.

1. *Global status report on road safety. 2013: supporting a decade of action / World Health Organization.* – Geneva : WHO, 2013. – 303 p.
2. *Youth and road safety in Europe: policy briefing / D. Sethi, F. Racioppi, F. Mitis [et al.].* – Copenhagen : WHO Regional office for Europe, 2007. – 34 p.
3. Ступницький М. А. Порівняння прогностичної цінності об'єктивних шкал оцінки тяжкості політравми для тяжкої поєднаної торакальної травми / М. А. Ступницький // Укр. журн. медицини, біології та спорту. – 2016. – № 1. – С. 91–95.
4. Панков І. О. Тяжелая политравма. специализированная медицинская помощь пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / И. О. Панков, С. В. Кривошапко, С. Д. Сиразитдинов // Современ. пробл. науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 123–130.
5. Каримов Ж. М. Совершенствование системы учета и создания единой информационной системы о пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях / Ж. М. Каримов // Наука и новые технологии. – 2014. – № 1.
6. Walker C. Road trauma among young Australians: Implementing policy to reduce road deaths and serious injury / C. Walker, J. Thompson, M. Stevenson // Traffic Inj. Prev. – 2017. – Vol. 18, N 4. – P. 363–368.
7. Экспертная оценка причин неблагоприятных исходов дорожно-транспортных травм / М. И. Губайдуллин, Ю. А. Тюков, С. И. Зарков, Р. Я. Сафин // Вестн. Новосибир. гос. ун-та. Сер. Биология, клин. медицина. – 2011. – № 2. – С. 240–242.

### REFERENCES

1. *Global status report on road safety. 2013: supporting a decade of action / World Health Organization.* – Geneva : WHO, 2013. – 303 p.
2. *Youth and road safety in Europe: policy briefing / D. Sethi, F. Racioppi, F. Mitis [et al.].* – Copenhagen : WHO Regional office for Europe, 2007. – 34 p.
3. Stupnitskiy M. A. Shares of prognostic attitudes of obesity scales estimated for severity for severe traumatic injuries / M. A. Stupnitskiy // Ukr. Journal of medicine, biology and sport. – 2016. – № 1. – p. 91–95.
4. Pankov I. O. Тяжелая политравма. Специализированная медицинская помощь пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / I. O. Pankov, S. V. Kryvoshapko, S. D. Syrazitdinov // modern problems of science and education. – 2015. – № 3. – p. 123–130.
5. Karimov G. Improving the system of accounting and creating a unified information system about the victims of road accidents / G. M. Karimov // Science and new technology. – 2014. – № 1.
6. Walker C. Road trauma among young Australians: Implementing policy to reduce road deaths and serious injury / C. Walker, J. Thompson, M. Stevenson // Traffic Inj. Prev. – 2017. – Vol. 18, N 4. – P. 363–368.
7. Expert assessment of the causes of adverse outcomes of road traffic injuries. M. I. Gubaidullin, U. A. Tyukov, S. I. Zarkov, R. Y. Safin // Bulletin of Novosibirsk State University. – 2011. – № 2. – p. 240–242.

## КЛИНИКО-РЕЗУЛЬТАТИВНЫЕ РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ СРЕДИ ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЙ

Гурьев С.Э., Яровой Д.М.

*Государственное учреждение «Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф Министерства здравоохранения Украины». г. Киев, Украина*

**Резюме.** Определены клиничко-результативные риски наступления инвалидности на основе анализа 219 случаев среди пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий, которые получили инвалидность. Определение клинических результативных рисков возникновения инвалидности среди пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий является важным этапом разработки комплексной системы реабилитации направленной на снижение уровня и степени инвалидности среди пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий. Наибольшие риски имеют лица мужского пола, возрастная группа которых 46-75 лет, и пешеходы, пострадавшие с комбинированными механизмами травмы. Наибольшие риски имеют клиничко-анатомические группы «конечности» и «хребет», клиничко-нозологические группы «КТАСТ», «КСТ», «КТАТ» и повреждения, оцененные по шкале ISS от 25 до 75 баллов. Необходимо и целесообразно придерживаться принципа индивидуализации выбора и проведения мероприятий реабилитации в зависимости не только от клиничко-нозологической характеристики повреждения, но и от уровня показателя риска наступления инвалидности. Особенностью проведения реабилитации пострадавших в результате ДТП есть начало процесса реабилитации начиная со стадии нестабильной адаптации и необходимость обеспечения непрерывности реализации реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** реабилитация, принципы реабилитации, инвалидность, дорожно-транспортные происшествия, клинические результативные риски.

## CLINICAL AND EFFECTIVE RISKS OF DISABILITY AMONG VICTIMS OF ROAD TRAFFIC ACCIDENTS

S.O.Guryev, D.M. Yaroviy

*State institution «Ukrainian scientifically-practical centre emergency medical help and medicine of the catastrophes Ministry of Public Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**Summary.** Clinical and effective risks of disability incidence have been determined on the basis of analysis of 219 cases among the victims of road accidents that have suffered from disability. Determination of the clinical outcome of the risk of invalidity among the victims as a result of traffic accidents is an important stage in the development of a comprehensive rehabilitation system aimed at reducing the level and degree of disability among the victims as a result of road traffic accidents. The highest risks are male, age group of which is 46-75, and pedestrians who have been injured with combined trauma mechanisms. The highest risks are the clinic-anatomical groups of the limbs and the backbone, the clinical and nosological groups "KTAST", "KST", "KATAT" and the damage, assessed on the scale of ISS from 25 to 75 points. It is necessary and appropriate to adhere to the principle of individualizing the choice and carrying out rehabilitation activities, depending not only on the clinical and nosological characteristics of the injury, but also on the level of the risk of incidence of disability. The peculiarity of the rehabilitation of victims as a result of an accident is the beginning of the rehabilitation process from the stage of unstable adaptation and the need to ensure the continuity of the implementation of rehabilitation measures.

**Keywords:** rehabilitation, rehabilitation principles, disability, road accidents, clinical outcomes.

# ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМИ ГАСТРИТАМИ

Жеребак Н.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Мета дослідження:** зниження частоти ранніх гестаційних ускладнень у вагітних з хронічними гастритами шляхом оцінки особливостей клінічного перебігу ускладнень, визначення факторів ризику та прогностичних критеріїв їх розвитку і впровадження двохетапного алгоритму профілактичних заходів

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходилось 160 вагітних в термінах 8-12 тижнів гестації, які становили 3 групи: 1 група - 58 вагітних з хронічними гастритами та ранніми гестаційними ускладненнями; 2 група - 62 вагітні без хронічних гастритів, але з ранніми гестаційними ускладненнями; 3 група – здорові вагітні без хронічних гастритів та гестаційних ускладнень. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження у пацієнок визначали рівні прогестерону, естрадіолу і хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЧ) в сироватці крові імуноферментним аналізом. Діагностика *H.pylori* була проведена неінвазивним методом швидкого хроматографічного імуноаналізу для якісного виявлення в сироватці крові антитіл класу IgG до інфекції, викликаной *H.pylori*. Кислотність шлункового соку визначали за рівнем гастрину 17 (G-17) в зразках сироватки (S-G-17) крові імуноферментним методом. Статистичний аналіз результатів проводився в пакеті MedStat. Для представлення кількісних ознак розраховувалося середнє значення та стандартне відхилення показника, для порівняння між групами використано дисперсійний аналіз. Для представлення якісних ознак розраховувалася їх частота (%), для частоти в групах використано критерій хі-квадрат, при парному порівнянні для трьох і більше груп була використана поправка Бонферроні. Критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

**Результати дослідження.** В 1 групі діагностовано: блювання вагітних у 29,3%, загроза переривання вагітності у 60,3%, самовільний викидень 5,2 %, вагітність, що завмерла - у 5,2%. В 2 групі відповідно: 29,0%, 51,6%, 8,1% та 11,3%. Результати дослідження гормонального профілю показали, що у вагітних 1 групи середні рівні естрадіолу і прогестерону були нижчі, а ХГЛ – вищі, ніж у вагітних 2 групи, що свідчить про різнопланові зміни гормонального балансу, які можуть впливати на розвиток ранніх гестаційних ускладнень. Встановлено, що частота таких ускладнень як блювання вагітних, загроза переривання вагітності та самовільний викидень вище у вагітних з хронічними гастритами на тлі підвищеної базальної кислотності шлункового соку з наявністю інфікування *H.pylori*. Визначено зв'язок між клінічним перебігом гестаційного ускладнення і проявами хронічного гастриту (блювота, констипації) різного типу, які посилюють прояви гестаційного ускладнення і обумовлюють його наслідки. На основі прогностичних критеріїв ризику гестаційних ускладнень у вагітних з різними типами хронічних гастритів для попередження їх реалізації розроблено алгоритм профілактичних заходів на прегравідарному та гестаційному етапах.

**Висновки.** Запропонований двохетапний алгоритм діагностично-лікувальних та організаційних заходів сприяє системному підходу для зниження ранніх гестаційних ускладнень у вагітних з хронічними гастритами.

**Ключові слова:** вагітність, ранні гестаційні ускладнення, хронічні гастрити

## Вступ.

На перебіг вагітності, особливо в I триместрі, впливають захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Зміна фізіологічного стану ШКТ під час вагітності відбувається через прогестероновий вплив на гладку мускулатуру не тільки матки, а й кишківника, сприяючи зниженню його моторики, уповільненню пасажу їжі, зміні тонуусу сфінктерів [1,2], які обумовлюють такі прояви як нудота, блювота, закрепи (констипації). При наявності захворювань ШКТ ці явища можуть посилюватись і створювати умови для розвитку

таких ускладнень вагітності як загроза переривання або передчасні пологи [3,4].

За даними сучасних наукових досліджень доведено наявність зв'язку закріпів з такими ускладненнями вагітності як невиношування, блювання вагітних різного ступеня тяжкості та вагітність, що не розвивається, [5, 6].

Нудота і блювота, які спостерігаються на ранніх термінах гестації, як правило проходять у 6-8 тижнів у 50-91% вагітних [7,8]. Патолофізіологія даного стану є неоднозначною і пов'язана з коливанням рівнів гор-



монів, шлунково-кишковими порушеннями, гіперсалівацією, смаковими змінами, закрепами [8,9], а також зміною моторики, психофізіологічних, секреторних факторів [10].

Травний тракт бере участь у регуляції водно-електролітного обміну і детоксикації, концентрації мікроелементів. Скорочення водного раціону, відсутність у раціоні осмотично активних речовин і рослинної клітковини, що часто відбувається під час вагітності, змінює параметри закрепів та дефекації.

Гормони вагітності, у більшості випадків, порушують мікробну рівновагу біоценозів всіх слизових оболонок вагітної. У ШКТ розвивається тенденція до нестачі бактеріального росту, розвитку кислоти і бактеріальної дисперсії [10].

Незважаючи на дані літератури, щодо порушення моторики ШКТ і зв'язку з розвитком ранніх гестаційних ускладнень, їх роль остаточно не визначена. Але за умов зміни стану «хворого» органу це може привести до непередбачених наслідків щодо перебігу вагітності. Тому своєчасна профілактика суттєвих змін стану будь-якого органу чи системи може попередити негативний вплив на перебіг вагітності та її наслідки.

**Мета дослідження.** Зниження частоти ранніх гестаційних ускладнень у вагітних з хронічними гастритами шляхом оцінки особливостей клінічного перебігу ускладнень, визначення факторів ризику та прогностичних критеріїв їх розвитку і впровадження двохетапного алгоритму профілактичних заходів

**Матеріали і методи дослідження.** Під спостереженням знаходилось 160 вагітних в термінах 8-12 тижнів гестації, які становили 3 групи: 1 група – 58 вагітних з хронічними гастритами та ранніми гестаційними ускладненнями; 2 група – 62 вагітні без хронічних гастритів, але з ранніми гестаційними ускладненнями; 3 група – здорові вагітні без хронічних гастритів та гестаційних ускладнень.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження у пацієнок визначали рівні прогестерону, естрадіолу і хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЧ) в сироватці крові імуноферментним аналізом.

Тип гастриту встановлювали за допомогою визначення рівня базальної кислотності шлункового соку за рівнем гастрину 17 (G-17) в зразках сироватки (G-17) крові імуноферментним методом. За рівнем гастрину, що становив ( $G\ 17 < 1\ \text{pmol/l}$ ) визначався гіперацидний стан, при ( $G\ 17 > 5\ \text{pmol/l}$ ) – гіпоацидний стан, нормальна кислотність відповідала ( $G\ 17\ 1-5\ \text{pmol/l}$ ).

Діагностика *H. pylori* була проведена неінвазивним методом швидкого хроматографічного імуноаналізу для якісного виявлення в сироватці крові антитіл класу IgG до інфекції, що викликана *H. pylori*.

Статистичний аналіз результатів проводився в пакеті MedStat. Для представлення кількісних ознак розраховувалося середнє значення та стандартне відхилення показника, для порівняння між групами використано дисперсійний аналіз. Для представлення якісних ознак розраховувалася їх частота (%), для частоти в групах використано критерій  $\chi^2$ -квадрат, при парному по-

рівнянні для трьох і більше груп була використана поправка Бонферроні. Критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

**Результати і обговорення.** Всі обстежені вагітні жінки були в репродуктивному віці. Оцінюючи пацієнок за віковим розподілом слід визначити, що найбільший відсоток (34,4%) обстежених 1 групи становили жінки більш старшої вікової градації (31-35 років), серед жінок 2 групи найчастіше зустрічались вагітні активного репродуктивного віку (26-30 років). В контрольній групі 70% обстежених відносились до вікових меж (19-30 років), в той час, як в 1 групі таких жінок було 43%, а в 2 групі – 51,5% (відмінність між групами статистично значима,  $p=0,03$ ). Тобто, поєднання хронічних гастритів і ранніх гестаційних ускладнень спостерігалось у жінок більш пізнього репродуктивного віку.

Аналіз менструальної функції показав, що суттєвої різниці у віці настання менархе у вагітних жінок всіх груп не було (1 група –  $12,8 \pm 1,2$  років, 2 група –  $12,6 \pm 1,1$  років, контрольна група –  $12,9 \pm 1,1$  років,  $p > 0,05$ ). Порушення менструальної функції різного характеру мали 19 (32,8%) пацієнок 1 групи і 26 (41,9%) – 2 групи. Основними формами порушень були гіпоменструальний синдром (1 група – 26,3%, 2 група – 30,8%) та аномальні маткові кровотечі (1 група – 57,9%, 2 група – 46,2%).

Оцінюючи стан репродуктивної функції встановлено, що серед всіх обстежених першовагітних жінок було 63 (39,4%), повторно – 97 (60,6%).

Аналіз перебігу даної вагітності показав, що серед гестаційних ускладнень, які мали місце у обстежених 1 та 2 групи відмічено такі форми як блювання вагітних, загроза переривання, мимовільний викидень та вагітність, що завмерла. Частота гестаційних ускладнень обстежених вагітних 1 та 2 групи представлена в таблиці 1.

Таблиця 1.

**Частота ранніх гестаційних ускладнень серед обстежених вагітних 1 та 2 групи (%)**

Гестаційне ускладнення	1 група, n – 58	2 група, n – 62
Блювання вагітних	29,3%	29,0%
Загроза переривання вагітності	60,3%	51,6%
Мимовільний викидень	5,2%	8,1%
Вагітність, що завмерла	5,2%	11,3%

Слід зазначити, що суттєвої різниці в частоті таких ускладнень як блювання вагітних і загроза переривання вагітності у пацієнок 1 та 2 груп не було. Однак, частота такого ускладнення як мимовільний викидень була в 1,5 рази вище, а частота вагітності, що завмерла була в 2,2 рази вище у жінок 2 групи ніж 1 групи.

Аналіз щодо розподілу обстежених вагітних 1 та 2 групи в залежності від рівня гастрину G 17 та наявності *H. pylori* показав, що число вагітних з гіперацидним ста-

Розподіл обстежених вагітних в залежності від рівня гастрину G 17 та наявності H.pylori (абс.,%)

Гастрин G17	1 група, n=58		2 група, n=62		Рівень значимості відмінності, p
	H.pylori «+»	H.pylori «-»	H.pylori «+»	H.pylori «-»	
Гіперацидний стан (G 17 < 1 pmol/l)	20 (34,5)	7 (13,8)	-	6 (9,7)	<0,001
Гіпоацидний стан (G 17 > 5 pmol/l)	8 (13,8)	6 (10,3)	8 (12,9)	18 (29,0)	
Нормальна кислотність (G17 1-5 pmol/l)	4 (6,9)	13 (22,4)	4 (6,5)	26 (41,9)	

ном в 4,5 рази частіше відмічалось серед пацієнок з хронічними гастритами, в той же час, серед вагітних 2 групи частіше зустрічались пацієнтки з гіпоацидним ( в 1,9 разів) та нормальним рівнем ( в 1,8 разів) шлункового соку ( табл.2).

Позитивний результат на наявність АТ до H.pylori був встановлений у вагітних 1 групи з гіперацидним станом у 34,5% на відміну від обстежених 2 групи, в якій таких випадків виявлено не було (табл.2). Позитивний результат АТ до H.pylori в обох групах при гіпоацидному стані та при нормальній кислотності не мали суттєвої різниці і знаходились в межах відповідно 12,9 – 13,8% та 6,5- 6,9% (табл.2).

Отже, серед вагітних з хронічними гастритами та ранніми гестаційними ускладненнями найбільший відсоток становили пацієнтки з гіперацидним станом і наявністю АТ до H.pylori.

Для оцінки ролі евакуаторно-моторної функції ШКТ у розвитку ранніх гестаційних ускладнень серед вагітних з ранніми гестаційними ускладненнями був проведений аналіз таких ознак (закрепи, блювота), що могли вплинути на їх перебіг.

За результатами аналізу було встановлено, що серед вагітних 1 групи у 86,2% вагітних відмічались закрепи, в той час як серед жінок 2 групи їх було тільки 9,7%. Блювота різного ступеня тяжкості зустрічалась у вагітних 1 групи в 34,5%, а 2 групи – в 24,4%. Але слід зазначити, що в 1 групі основний відсоток становили вагітні з середнім (70,0%) і важким (25,0%) ступенем тяжкості, а в 2 групі – 94,1% склали вагітні з легким ступенем і лише 5,9% – з середнім.

Аналізуючи частоту таких клінічних проявів як закреп та блювота у вагітних з риним типом хронічного гастриту було також встановлено, що серед вагітних з гіперацидним станом число жінок в 1 групі було більше в 7,2 разів з закрепами та в 3,9 разів – з блювотою ніж серед жінок 2 групи. При гіпоацидному стані в 1 групі було більше вагітних в 7,5 разів з закрепами, а вагітних з блювотою було в 1,6 разів менше ніж в 2 групі. При нормальній кислотності закрепи відмічались тільки у жінок з хронічними гастритами (1 група), 2 вагітних 2 групи такі явища не спостерігались, а випадки блювоти мали місце з однаковою частотою ( 1 група – 3,4%, 2 група – 3,2%). Таким чином, тип хронічного гастриту пов'язаний з проявом таких ознак як закреп та блювота.

Оцінюючи частоту вищезазначених клінічних проявів в залежності від наявності АТ до H.pylori з'ясовано, що

при позитивному результаті в 1 групі в 6 разів частіше зустрічались вагітні з закрепами та в 3,8 рази частіше з блювотою, ніж в 2 групі. При негативному результаті у жінок з хронічними гастритами в 23,7 рази більше було вагітних з закрепами, ніж без гастритів, а число вагітних з блювотою було, навпаки, в 6 разів вище серед жінок без наявності гастритів.

Порівнюючи результати дослідження гормонального профілю у вагітних обох груп були встановлені певні відмінності. Так, в групі вагітних з гастритами середній рівень естрадіолу становив 304,1 (190,6 – 488,9) пг/мл і був нижче, ніж у жінок 2 групи, де відповідно середній рівень гормону становив 424,8 (231,6- 1081,9) пг/мл.

Оцінюючи величини показників рівня прогестерону у жінок обох груп встановлено, що середній рівень гормону у вагітних з гастритами становив 15,4 (5,6-29,4) нг/мл і був нижче, ніж у пацієнок без гастритів – 20,6 (8,9-39,8) нг/мл (рис.2). За результатами роботи щодо рівнів прогестерону у жінок 1 та 2 групи не було встановлено значущої різниці, що свідчило про те, що прояви ранніх гестаційних ускладнень у вагітних з гастритами не мають тісно зв'язку з рівнем даного гормону.

За результатами визначення рівня хоріонічного гонадотропіну встановлено, що у вагітних з гастритами його середній рівень становив 4637,9 (1732 – 19600) mIU/ml, а у вагітних без гастритів відповідно 16611,7 (3500,2 – 19600) mIU/ml. Отже, у вагітних 1 групи середні рівні даного показника були вищі, ніж у пацієнок 2 групи, але значущої різниці не було.

Для аналізу зв'язку закрепів, блювання, наявності гастриту, рівня G-17 з ризиком розвитку гестаційних ускладнень було використано метод побудови та аналізу багатфакторних логістичних моделей регресії.

Виявлено зв'язок (AUC = 0,76 95 % ВІ 0,68 – 0,84) ризику загрози переривання вагітності з наявністю гастриту, рівнем G-17 та ступенем важкості блювання. Встановлено зростання (p=0,002) ризику загрози переривання вагітності при наявності у пацієнтки гастриту, ВІШ = 6,1 (95% ВІ 2,0 – 18,7) у порівнянні з відсутністю гастриту, зростання (p=0,01) ризику загрози переривання вагітності при гіперацидних станах G-17, ВІШ = 8,3 (95% ВІ 1,7 -41,2) у порівнянні з нормою, зниження (p=0,005) ризику загрози переривання вагітності при наявності у пацієнтки блювання середнього ступеня важкості, ВІШ = 0,07 (955 ВІ 0,01 – 0,44) у порівнянні з відсутністю блювання.

Виявлено зв'язок (AUC = 0,65 95% ВІ 0,56 – 0,74) ризику самовільного викидня з наявністю закрепу. Встановлено зростання (p=0,002) зростання (p=0,01) ризику самовільного викидня при наявності у пацієнтки закрепу, ВШ 3,5 (95% ВІ 1,3 – 9,4) у порівнянні з відсутністю закрепу.

Виявлено зв'язок (FUC= 0,64 95% ВІ 0,55 -0,72) ризику вагітності, що завмерла з рівнем G-17. Встановлено зниження (p=0,01) ризику вагітності, що завмерла при гіперацидному стані, ВШ=0,24 (95% ВІ 0,06 -0,97) у порівнянні з нормою.

Отже, за результатами отриманих даних було встановлено, що частота таких ускладнень як блювання вагітних, загроза переривання вагітності та самовільний викидень вище у вагітних з хронічними гастритами на тлі підвищеної базальної кислотності шлункового соку з наявністю інфікування *H.pylori*.

На тлі визначеного зв'язку між клінічним перебігом гестаційного ускладнення і проявами хронічного гастриту (блювота, констипації) різного типу, які посилюють прояви гестаційного ускладнення і обумовлюють його наслідки було розроблено і запропоновано алгоритм профілактичних заходів на прегравідарному та гестаційному етапах

I етап – прегравідарна підготовка

На прегравідарному етапі обов'язковим є консультація гастроентеролога, комплексна діагностика і визначення типу гастрита та його перебігу, з'ясування наявності інфікування *H.pylori* і проведення відповідного лікування

II етап- гестаційний

1. На ранніх термінах вагітності – проведення комплексного загальноклінічного обстеження

2. Визначення рівня гастрину G 17 та наявності АТ до *H.pylori* з метою прогнозування ризику розвитку ранніх гестаційних ускладнень

За загальними положеннями при вагітності лікування *H.pylori* не проводиться, тому, на нашу думку, потрібно створити умови, при яких не буде відбуватися загострення гастриту, який би вплинув на розвиток гестаційного процесу.

3. -При гіперацидному стані (G 17 $\leq$ 1 pmol/l) та позитивному результаті наявності АТ до *H.pylori* призначаються блокатори H<sub>2</sub> рецепторів гістаміну; інгібітори протонної помпи (ІПП), антациди (що включають алюміній, магній або кальцій), прокінетики – при блюванні середнього або важкого ступеня та пробіотики,

які в даному випадку виступають як фактор ерозивно-виразкових утворень на тлі відповідної дієто- та вітамінотерапії

-При гіпоацидному стані (G 17 $\geq$ 5 pmol/l) – прокінетики, препарати імбіря, пробіотики, які допомагають відновити бактеріальний фон ШКТ, що сприятиме зниженню таких клінічних проявів як блювота та закрепу та відповідна дієто- та вітамінотерапія.

Такий алгоритм профілактичних заходів сприяє своєчасній оцінці стану пацієнтки з хронічними гастритами і сприяє зниженню гестаційних ускладнень та збереженню якості життя вагітної жінки.

#### Висновки.

Розвиток вагітності із зміною гормонального балансу є чинником змін моторно-евакуаторної функції ШКТ.

Наявність хронічного гастриту у вагітної є фактором ризику розвитку ранніх гестаційних ускладнень, посилюючи їх клінічні прояви

Запропонований двохетапний алгоритм діагностично-лікувальних та організаційних заходів сприяє системному підходу для зниження ранніх гестаційних ускладнень у вагітних з хронічними гастритами

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Подзолкова Н.М. Клиническое значение запоров в развитии осложненной беременности и послеродового периода /Н.М Подзолков, С.В Назарова // *Consilium medicum*. – 2010. – №6. – С. 50–54.
- 2.4. Гвасалия А.Г. Клиническое значение запоров при беременности: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.
- 3.1. Khashan A.S. Quigley E.M., McNamee R. Increased Risk of Miscarriage and Ectopic Pregnancy Among Women With Irritable Bowel Syndrome /A.S.Khashan, E.M.Quigley, R. McNamee.// *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2012. – Vol. 10, № 8. – P.902–909. [PMID: 22373726]
- 4.2. Shin G.H. Pregnancy and postpartum bowel changes: Constipation and fecal incontinence/ G.H. Shin, E.L.Toto, R. Schey // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110. – P. 521–529. [PMID:25803402]
5. American college of gastroenterology Pregnancy in Gastrointestinal Disorders. 2nd edition. 2011. URL: [http://gi.org/wp\\_content/up\\_loads/2011/07/institute\\_PregnancyMonograph.pdf](http://gi.org/wp_content/up_loads/2011/07/institute_PregnancyMonograph.pdf).
6. Батрак Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошклина // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 12. – С. 10–14.
7. Koch K. L. Nausea and vomiting during pregnancy. /K.L. Koch., C.L. Frissora // *Gastroenterol Clin North Am*. – 2003. – Vol. 32 – № 1. – P. 34-39
8. Richter J. E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy // *Gastroenterol. Clin. North Am*. – 2003. – Vol. 32. – P. 235-261.
9. Ушкалова Е. А. Лечение гастроэзофагеального рефлюкса у беременных женщин. // *Гинекология*. – 2001. Т.3, №3. – С.89–90.
10. Бурков С. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. // *Гинекология*. – 2001. – Т.6, – №5 – С. 12–15

#### ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРИТАМИ

Жеребак Н.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Цель исследования: снижение частоты ранних гестационных осложнений у беременных с хроническими

#### METHODS OF PREVENTION OF EARLY GESTATION COMPLICATIONS IN WOMEN WITH CHRONIC GASTRITIS

Zherebak N.M.

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Objective: to reduce the frequency of early gestational complications in pregnant women with chronic gastritis by assessing the clinical pattern of the complications,

гастритами путем оценки особенностей клинического течения осложнений, определения факторов риска и прогностических критериев их развития и внедрения двухэтапного алгоритма профилактических мероприятий

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 160 беременных в сроках 8-12 недель гестации, которые составляли 3 группы: 1 группа – 58 беременных с хроническими гастритами и ранними гестационными осложнениями; 2 группа – 62 беременные без хронических гастритов, но с ранними гестационными осложнениями; 3 группа – здоровые беременные без хронических гастритов и гестационных осложнений. Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования у пациенток определяли уровни прогестерона, эстрадиола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови иммуноферментным анализом. Диагностика *H.pylori* была проведена неинвазивным методом быстрого хроматографического иммуноанализа для качественного выявления в сыворотке крови антител класса IgG к инфекции, вызванной *H.pylori*. Кислотность желудочного сока определяли по уровню гастрина 17 (G-17) в образцах сыворотки (S-G-17) крови иммуноферментным методом. Статистический анализ результатов проводился в пакете MedStat. Для представления количественных признаков рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение показателя, для сравнения между группами использовано дисперсионный анализ. Для представления качественных признаков рассчитывалась их частота (%), для частоты в группах использовано критерий хи-квадрат, при парном сравнении для трех и более групп была использована поправка Бонферрони. Критический уровень значимости принят равным 0,05.

**Результаты исследования.** В 1 группе диагностированы: рвота беременных в 29,3%, угроза прерывания беременности в 60,3%, самопроизвольный выкидыш 5,2%, замершая беременность – в 5,2%. В 2 группе соответственно: 29,0%, 51,6%, 8,1% и 11,3%. Результаты исследования гормонального профиля показали, что у беременных 1 группы средние уровни эстрадиола и прогестерона были ниже, а ХГЧ – выше, чем у беременных 2 группы, что свидетельствует о разноплановых изменениях гормонального баланса, которые могут влиять на развитие ранних гестационных осложнений. Установлено, что частота таких осложнений как рвота беременных, угроза прерывания беременности и самопроизвольный выкидыш выше у беременных с хроническими гастритами на фоне повышенной базальной кислотности желудочного сока с наличием инфицирования *H.pylori*. Определена связь между клиническим течением гестационного осложнения и проявлением хронического гастрита (рвота, запор) различного типа, которые усиливают проявления гестационного осложнения и обуславливают его последствия. На основе прогностических критериев риска гестационных осложнений у беременных с различными типами хронических гастритов для предупреждения их реализации разработан алгоритм профилактических мероприятий на прегравидарном и гестационном этапах.

**Выводы.** Предложенный двухэтапный алгоритм диагностических, лечебных и организационных мероприятий способствует системному подходу для снижения ранних гестационных осложнений у беременных с хроническими гастритами.

determining risk factors and prognostic criteria for their development, and introducing a two-stage prevention algorithm

**Material and methods.** 160 pregnant women at 8-12 weeks of gestation were observed. They were divided into 3 groups: Group 1 – 58 pregnant women with chronic gastritis and early gestational complications; Group 2 – 62 pregnant women without chronic gastritis, but with early gestational complications; Group 3 – healthy pregnant women without chronic gastritis and gestational complications. In addition to the standard clinical and laboratory examination of patients, the levels of progesterone, estradiol and serum human chorionic gonadotropin (hCG) were determined by ELISA. *H.pylori* was diagnosed using a non-invasive method of rapid chromatographic immunoassay for the qualitative detection of IgG antibodies to *H.pylori* infection in serum. The acidity of gastric juice was determined by the level of gastrin 17 (G-17) in blood serum samples (S-G-17) using ELISA. Statistical analysis of the results was carried out using MedStat package. The mean value and the standard deviation of the parameter were calculated to present quantitative characters, and analysis of variance was used for comparison between groups. The frequency (%) was calculated to present qualitative characters. The chi-square test was used for the frequency in groups. The Bonferroni correction was used for pair comparison for three or more groups. The critical level of significance is assumed to be 0.05.

**Study results.** Group 1: emesis gravidarum in 29.3%, threatened abortion in 60.3%, spontaneous miscarriage in 5.2%, missed abortion in 5.2% were diagnosed. Group 2: emesis gravidarum in 29.0%, threatened abortion in 51.6%, spontaneous miscarriage in 8.1%, missed abortion in 11.3% were diagnosed. The results of the hormonal profile study showed that in pregnant women of Group 1, the average levels of estradiol and progesterone were lower and hCG was higher than in pregnant women of Group 2, indicating a diverse change in hormonal balance that may cause early gestational complications. It is established that the frequency of emesis gravidarum, threatened abortion and spontaneous miscarriage is higher in pregnant women with chronic gastritis associated with increased basal gastric acidity with *H.pylori* infection. The relationship between the clinical course of gestational complications and the manifestation of chronic gastritis (vomiting, constipation) of various types, which increase the manifestations of gestational complications and determine its consequences, has been established. Based on prognostic criteria for the risk of gestational complications in pregnant women with various types of chronic gastritis, a prevention algorithm at the pregravid and gestational stages has been developed to prevent their implementation.

**Conclusion.** The proposed two-step algorithm for diagnostic, therapeutic, and organizational measures provides a systematic approach to reduce early gestational complications in pregnant women with chronic gastritis.