



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ  
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**The pathogenetic aspects of Parkinson's disease  
and possible ways of their correction**

**Біомаркери серцевого фіброзу  
при артеріальній гіпертензії**

**Кількісні показники  
мікроциркуляції шкіри нижніх кінцівок**

**Иммуномодуляция при рекурентных бронхитах у детей  
с синдромом вертебробазилярной артериальной системы**

**Использование вакуум-инстилляционной терапии  
в лечении гнойно-некротических форм  
диабетической стопы**



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

**90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ**



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

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

ISSN 2072-9367

№ 4 (47), 2020

Modern Medical Technology

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

**Засновник:**

ДЗ «Запорізька медична  
академія післядипломної освіти  
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства  
освіти і науки України  
06.03.2015 № 261  
журнал включено до Переліку  
наукових фахових видань  
України, в яких можуть  
публікуватися результати  
дисертаційних робіт на здобуття  
наукових ступенів доктора  
і кандидата наук

Рекомендовано  
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО  
МОЗ України»  
Запоріжжя

Протокол № 6 від 25.11.2020 р.

**Друк:**

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

**Адреса для листування:**

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

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

© «Сучасні медичні технології», 2020  
www. http://www.zmapo-journal.  
com.ua/uk/



# СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад

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

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

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

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

Відповідальний секретар: Труфанов І. І.

## ЗМІСТ

## 4 Оригінальні дослідження

- 4 Біомаркери серцевого фіброзу при артеріальній гіпертензії  
*Доценко М. Я., Герасименко Л. В., Боев С. С. Шехунова І. О., Молодан О. В., Малиновська О. Я., Яценко О. В.*
- 12 Особливості структури та динаміки порушень фертильних властивостей еякуляту під впливом токсикарозоної інвазії  
*Воронцова Л. Л., Кенійз С. О., Коваленко В. А.*
- 18 Медико-соціальні наслідки переломів кісток тазу в поєднанні з полісегментарними ушкодженнями  
*Труфанов І. І., Трибушний О. В., Кляцький Ю. П., Косило В. В.*
- 27 Хірургічне лікування ускладнених форм бешихи  
*Василевська Л. А.*
- 31 Кількісні показники мікроциркуляції шкіри нижніх кінцівок  
*Русин В. І., Болдіжар П. О., Горленко Ф. В., Лопіт М. М.*
- 36 Патогенетичні аспекти хвороби Паркінсона і можливі шляхи їх корекції  
*Бучакчийська Н. М., Марамуха В. І., Марамуха І. В.*
- 41 Частота виявлення ендокринних захворювань у дітей в практиці сімейного лікаря  
*Редько І. І., Чакмазова Е. Н.*
- 47 Мукоактивна терапія при порушенні функції зовнішнього дихання у дітей з гострими бронхітами  
*Овчаренко Л. С., Вертегел А. А., Андриєнко Т. Г., Самохін І. В., Кряжев А. В., Тимошина О. В.*
- 52 Імунomodуляція при рекуррентних бронхітах у дітей з синдромом вертебробазиллярної артеріальної системи  
*Овчаренко Л. С., Слуцкая Т. В., Вертегел А. А., Андриєнко Т. Г., Самохін І. В., Кряжев А. В.*
- 58 Застосування протоколу прискореної реабілітації (ERAS) в періопераційному періоді з позиції анестезіолога  
*Гриценко С. Н., Лашкул О. С.*
- 64 Виявлення вірусу папіломи людини методом самозбору (Self Sampling): нова модель скринінга раку шийки матки  
*Ковалев А. А., Волошина Н. Н., Рябошапка А. Н., Ковалев К. А.*
- 71 Використання вакуум-інстиляційної терапії в лікуванні гнійно-некротических форм діабетическої стопи  
*Милиця Н. Н., Солдусова В. В., Стебляк В. В.*
- 76 Проблеми заціплення з «малою» раною. Хірургічна стратегія  
*Подпратов С. Є., Подпратов С. С., Корчак В. П., Білоусов І. О., Сатсюк І. В.*
- 79 Світлої пам'яті Гусакова Олександра Дмитровича

## Contents

### 4 Original research

- 4 Biomarkers of cardiac fibrosis in arterial hypertension  
*Dotsenko N. Ya., Gerasimenko L. V., Boev S. S., Shekhunova I. A., Molodan A. V., Malinovskaya A. Ya., Yatsenko O. V.*
- 12 Features of structure and dynamics in damages of fertile properties in ejaculate under the influence of toxocardiiasis invasion  
*Voroncova L. L., Kenijz S. O., Kovalenko V. A.*
- 18 Medical and social consequences of pelvic brake fractures in combination with polysegmentare injuries  
*Trufanov I. I., Tribushnoy O. V., Klyatskij Yu. P., Kosilo V. V.*
- 27 Surgical treatment of complicated forms of erysipelas  
*Vasylevska L. A.*
- 31 Quantiative indicators of microcirculation of the skin of the lower extremities  
*Rusin V. I., Boldizhar P. O., Gorlenko F. V., Lopit M. M.*
- 36 The pathogenetic aspects of Parkinson's disease and possible ways of their correction  
*Buchakchiyiska N. M., Maramukha V. I., Maramukha I. V.*
- 41 Rate of detection of endocrine diseases in children in the practice of a family doctor  
*Redko I. I., Chakmazova E. N.*
- 47 Mucoative therapy for impaired respiratory function in children with acute bronchitis  
*Ovcharenko L. S., Vertehel A. A., Andrienko T. G., Samokhin I. V., Kryazhev A. V., Timoshina O. V.*
- 52 Recurrent bronchitis immunomodulation in children with vertebrobasilar arterial system syndrome  
*Ovcharenko L. S., Slutskaya T. V., Vertehel A. A., Andrienko T. G., Samokhin I. V., Kryazhev A. V.*
- 58 Application of the accelerated rehabilitation protocol (ERAS) in the perioperative period from the position of an anesthesiologist  
*Gritsenko S. N., Lashkul O. S.*
- 64 Detection of human papilloma virus by «Self sampling»: a new model of cervical cancer screening  
*Kovalyov O. O., Voloshina N. N., Riaboshapka A. M., Kovalyov K. A.*
- 71 Vacuum instillation therapy in the treatment of purulent-necrotic forms of diabetic foot  
*Milica N. N., Soldusova V. V., Steblianko V. V.*
- 76 Healing problems with «little» wound. Surgery strategy  
*Podpryatov S. E., Podriatov S. S., Korchak V. P., Bielousov I. O., Satsiuk I. V.*
- 79 Bright memory Gusakov Oleksand Dmytrovych

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.1](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.1)**М. Я. Доценко, Л. В. Герасименко, С. С. Боев, І. О. Шехунова, О. В. Молодан, О. Я. Малиновська, О. В. Яценко***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна  
Запорізький державний медичний університет  
Запоріжжя, Україна***N. Ya. Dotsenko, L. V. Gerasimenko, S. S. Boev, I. A. Shekhunova, A. V. Molodan, A. Ya. Malinovskaya, O. V. Yatsenko***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine  
Zaporozhye State Medical University  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## БИОМАРКЕРИ СЕРЦЕВОГО ФІБРОЗУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

### Biomarkers of cardiac fibrosis in arterial hypertension

#### Резюме

У статті представлений огляд літератури, присвячений ролі міокардіального фіброзу в розвитку ремоделювання міокарду у хворих на артеріальну гіпертензію. Узагальнено інформацію про стан структури і функції позаклітинного матриксу в нормі і при патології. Відображено особливості виявлення біомаркерів фіброзу міокарду, доступних для визначення в циркулюючій крові.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, міокардіальний фіброз, позаклітинний матрикс, колаген, біомаркери.

#### Abstract

The article presents a review of the literature on the role of myocardial fibrosis in the development of myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. Information about the state of the structure and function of the extracellular matrix in health and disease is generalized. The characteristics of myocardial fibrosis biomarkers detection in the circulating blood are reflected.

**Keywords:** arterial hypertension, myocardial fibrosis, extracellular matrix, collagen, biomarkers.

#### ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) в даний час вважається неінфекційною пандемією, яка визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності в світі [1, 2]. АГ індукує різні структурно-функціональні зміни серця, такі як ремоделювання міокарду, що включає гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) і дилатацію, порушення систолічної та діастолічної функції, а також розширення кореня аорти, порушення коронарного резерву [3]. Однак мінімальні зміни в структурі серця можуть спостерігатися вже на ранніх етапах розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ), обумовлені збільшенням вмісту в міокарді фіброзної тканини, накопиченням колагену і порушенням транспорту іонів кальцію [4, 5]. Зокрема, порушення діастолічної функції ЛШ є раннім передвісником гіпертрофії ЛШ, що асоціюється

з міокардіальним фіброзом у хворих ГХ [6]. Підтвердженням цього може служити проведена як посмертна, так і прижиттєва біопсія міокарду, яка показала, що поряд з нерівномірним підвищенням маси міокарду відбувається підвищення об'ємної фракції інтерстиціального колагену міокарду у пацієнтів з початковою гіпертензією в порівнянні з нормотензивними пацієнтами [7].

Наявність діастолічної дисфункції згодом призводить до розвитку діастолічної серцевої недостатності (СН), що супроводжується зниженням розтяжності шлуночків при заповненні їх кров'ю в діастолу, підвищенням скоротливості передсердь, переважанню їх об'ємом [6]. Доведено, що саме прогресуюче розростання сполучної тканини в інтерстиції міокарду визначає перехід від безсимптомної діастолічної дисфункції до діастолічної СН, а регрес фіброзу може зменшити жорсткість міокарду [8].

На сьогоднішній день значно розширено уявлення про розвиток фіброзу і ролі міжклітинного (інтерстиціального) простору, пізніше названого екстрацелюлярним матриксом (ЕЦМ) в цьому процесі [9]. Виразність процесу фіброзоутворення міокарду важко досліджувати в умовах клінічної практики, оскільки потрібна морфологічна верифікація. Золотим стандартом виявлення інтерстиціального фіброзу міокарду є ендоміокардіальна біопсія з гістологічним дослідженням. Однак, виконання прижиттєвої біопсії пов'язане з високим ризиком ускладнень, в зв'язку з чим різко обмежена в умовах клінічної практики [10]. Альтернативою морфологічному дослідженню є визначення циркулюючих біохімічних маркерів синтезу і деградації колагену в периферичній крові.

Дослідження біомаркерів міокардіального фіброзу дозволяє дати непряму оцінку структурної реконструкції ЕЦМ на ранніх етапах АГ, а також використовується для скринінгу, діагностики, прогнозування перебігу хвороби; та в даний час є актуальним напрямком в кардіології.

Структура і функція позаклітинного матриксу міокарду в нормі.

У нормі міокард здорової людини складається з кількох типів клітин: кардіоміоцитів, фіброblastів, ендотеліальних клітин і клітин гладкої мускулатури. Переважна більшість клітин сполучно-тканинного компоненту міокарду представлено фіброblastами – 90–95% [11]. Функція серцевих фіброblastів полягає в продукції макромолекул матриксу, включаючи колаген і головні структурні білки, а також ряд цитокінів і ферментів, в тому числі матриксних металопротеїназ (ММП) і їх тканинного інгібітору (ТІМП), які впливають на оборот ЕЦМ [12]. Позаклітинний матрикс являє собою складну сітчасту структуру, що складається переважно з білків і вуглеводів, і розглядається в даний час як ключовий регулятор організації тканин і гомеостазу [13]. Колаген – основний структурний фібрилярний білок ЕЦМ, який визначає механічну міцність тканини. Відомо понад 25 різних колагенових  $\alpha$ -ланцюгів, кожний з яких кодується своїми генами [14, 15].

ЕЦМ міокарду переважно представлений колагеном I типу (близько 85%), який визначає його жорсткість, пружність, і колагеном III типу, який визначає еластичність. Решта типів колагену (II, IV – VI) в нормі в серцевому м'язі представлені в незначній кількості. Колагени I і III типу синтезуються в активованих фіброblastах і ендотеліоцитах, а їх співвідношення в фізіологічних умовах досить стабільно.

Іншим структурним білком є еластин – гідрофільний білок, що синтезується фіброblastами і гладком'язовими клітинами, що відповідає за здатність тканини до розтягування і її еластичності.

У структуру ЕЦМ ще входять глікопротеїни – фибронектин і ламінін, які обумовлюють адгезію, міграцію, ріст і диференціювання клітин і забезпечують їх зв'язок з матриксом [16]. Волокна і клітини позаклітинного матриксу укладені в гелеобразну субстанцію – основна речовина, що представляє собою метаболічну, інтегративно-буферне багатокомпонентне середовище, що дозволяє позаклітинному матриксу бути зоною трансмісії – передачі інформації (сигналів) від регуляторних систем організму до клітин [14].

Маркери балансу колагену діляться на: маркери утворення (синтезу) і розпаду (деградації). Відомо, що в нормі продукція колагену фіброblastами відбувається активніше, ніж його деградація.

Колаген I типу являє собою триспиральний білок, що синтезується у вигляді попередника – проколагену, в ході утворення якого відбувається ферментативне відщеплення N- і C-термінальних пропептид (PINP і PICP). Сформована молекула колагену I типу приєднується до зростаючої колагенової фібрили, а PICP і PINP залишаються в позаклітинній рідині. Співвідношення між кількістю колагену, що накопичується в ЕЦМ і кількістю PICP або PINP, що надходять в системний кровоток, теоретично дорівнює 1, тому за рівнем пропептид можна судити про здатність фіброblastів синтезувати колаген I типу в нормі і при патології. PICP характеризується переважно кардіальним походженням і має високий кореляційний зв'язок з морфологічними методами визначення фіброзу міокарду [14]. Метаболізм продуктів синтезу колагену відбувається в печінці: на клітинах печінкових синусоїдів є специфічні рецептори, за допомогою яких здійснюється елімінація PICP і PINP з кровотоку.

ММП представляють собою сімейство позаклітинних цинк-залежних протеолітичних ферментів (ендопептидаз), які беруть участь в процесах розщеплення різних компонентів ЕЦМ. Ці білки експресуються ендотеліальними, гладком'язовими клітинами і клітинами фіброblastичного ряду практично у всіх тканинах. Вони секретуються в міжклітинний простір у вигляді неактивного проферменту, потім активуються під дією інших протеаз і функціонують в фізіологічних умовах тканинної перебудови. Колагенолітична активність ММП вперше була виявлена в 1962 році. На сьогоднішній день відомо більше 30 ММП, які в залежності від структури і/або субстратної специфічності розділені на п'ять підгруп: колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), желатинази (ММП-2 і ММП-9), стромолізіну (ММП-3, ММП-10, ММП-11), металоеластази (ММП-12) і мембранозв'язані ММП (MT1-ММП\ММП-14). Металопротеїнази функціонально протидіють ТІМП, які, необоротно зв'язуючи активні ділянки на молекулах металопротеїназ, перешкоджають

їх взаємодії з колагеном [17, 18].

Сімейство ТІМП складається з 4 ферментів, що представляють собою білки, які пригнічують активність ММП, зв'язуючись з ними в співвідношеннях 1:1. У структурі ТІМП виділяють N- і C-кінцеві домени. ТІМП інгібують протеолітичні ферменти шляхом взаємодії з активним центром ММП, за це відповідає амінокислотна послідовність N-кінцевого домену інгібітору. Чітко вираженої специфічності ТІМП для певної ММП немає, проте ТІМП-2 виражає деяку ступінь спорідненості до ММП-2, а ТІМП-1 для ММП-9 [19, 20].

Синтезу колагену сприяють профібrogenні фактори росту, в тому числі трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), а деградація колагену здійснюється членами сімейства ММП [21]. Представники сімейства трансформуючих ростових факторів – бета були виділені з тромбоцитів і охарактеризовані більше 20 років тому. Цей ростовий фактор представлений у вигляді п'яти ізоформ [22]. Представники цього сімейства впливають на значну кількість видів клітин і беруть участь в регуляції росту клітин, їх диференціювання і апоптозу, а також в модуляції імунної системи. Джерелами ТФР- $\beta$  вважаються в основному макрофаги і моноцити, які містять його постійно, але секретують тільки при активації [21]. ТФР- $\beta$  також можуть продукувати і інші види клітин, наприклад тучні клітини, нейтрофіли, фібробласти, ендотеліоцити, еозинофіли, а також клітини багатьох видів злоякісних пухлин [23]. У серці найбільш поширений ТФР- $\beta$ 1. Основними кардіальними ефектами ТФР- $\beta$ 1 є гіпертрофія, фіброз і апоптоз, також даний цитокін контролює виробництво і склад ЕЦМ. Значущим механізмом регуляції синтезу ТФР- $\beta$  вважається зміна його форми з латентної в активну. Активація гена ТФР- $\beta$ 1 відбувається у відповідь на пошкодження тканин [21]. ТФР- $\beta$  надає свій біологічний ефект при зв'язуванні з рецепторами на мембрані клітини.

Таким чином, ЕЦМ є активною структурою, в якій постійно відбуваються процеси синтезу *de novo* її структурних компонентів і паралельно – їх деградації, що здійснюється переважно за участю ферментів, що знаходиться під складним регуляторним впливом різних медіаторів і цитокінів, метаболічних впливів.

Структура і функція позаклітинного матриксу міокарду при патології.

В даний час активно вивчаються маркери і механізми міокардіального фіброзу, ремоделювання міокарду, які вважаються одними з провідних механізмів в патогенезі розвитку і прогресуванні діастолічної недостатності у пацієнтів з АГ [3, 15]. Під фіброзом міокарду розуміють патологічний стан, який супроводжується надмірним відкладенням колагену в міокарді за рахунок переважання процесів його синтезу над розпадом [6, 9, 24, 25].

Основним наслідком фіброзу є зниження податливості шлуночків за рахунок збільшення числа волокон колагену, і порушення його властивостей. У гіпертрофованому міокарді зменшується вміст «еластичного» колагену III типу і збільшується вміст «жорсткого» колагену I типу.

У ремоделюванні позаклітинного простору головну роль відіграють гуморальнозалежні фактори, серед яких центральне значення мають ангіотензин II (АТІІ), ендотелін-I і альдостерон [8]. Ангіотензин II стимулює зростання фіброзу як безпосередньо, так і опосередковано, через вплив на рівень профібrogenних пептидних факторів росту, таких як інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) і ТФР- $\beta$ 1. Активація цих гуморальних факторів сприяє проліферації фібробластів, впливає на синтез інгібіторів протеаз, які пригнічують активність ТІМП і формування дисбалансу в процесі продукції і деградації колагену з його надмірним накопиченням в інтерстиціальному просторі [9, 26]. Ангіотензин II блокує активність ММП, головним чином, за рахунок збільшення вироблення фібробластами інгібітору активатора плазміногену-1, а клітинами ендотелію – тканинного інгібітору ММП-1 [27].

Також одним з головних чинників фіброгенезу є альдостерон. Альдостерон, як і ангіотензин II посилює ріст і проліферацію фібробластів, а також синтез фібробластами колагену I і III типів. Крім того, альдостерон збільшує вироблення ендотеліальними клітинами ТІМП-1, а фібробластами – інгібітору активатора плазміногену-1 і трансформуючого ростового фактору- $\beta$  як потужних стимуляторів синтезу колагену і блокує активності металопротеїнази [22, 27].

Розвитку фіброзу – зростанню білків ЕЦМ сприяють ММП-1, активність яких скоординована їх взаємодією з ТІМП. Активація ММП представляє початковий етап ремоделювання міокарду при адаптивних відповідях на зміни навантаження. Це, найчастіше поєднується зі зменшенням концентрації ТІМП і веде до руйнування частини взаємозв'язків колагену і зростанню продукції колагену I і III типів [25, 28].

Таким чином, інтерстиціальний фіброз проявляється порушенням концентрації сироваткових біомаркерів фіброзу міокарду при АГ, що дає можливість побічно оцінити структурну реконструкцію ЕЦМ в таких пацієнтів.

Біомаркери фіброзу міокарду в діагностиці і прогнозі артеріальної гіпертензії в сучасних дослідженнях.

У літературі широко представлені дані досліджень, присвячених вивченню інформативності визначення сироваткових маркерів порушення обміну колагену в діагностиці міокардіального фіброзу.

В даний час накопичено чимало даних про роль ММП і їх інгібіторів у розвитку нефрологічних, серцево-судинних захворювань (ішемічної



хвороби серця, кардіоміопатії, хронічної СН, інсульту, аневризми аорти), у хворих на цукровий діабет II типу [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Найбільша кількість робіт присвячена зв'язкам ММП і їх інгібіторів з виразністю процесів ремоделювання міокарду та ураженням органів-мішеней у хворих АГ. В результаті цих досліджень встановлено, що у пацієнтів з АГ і гіпертрофією ЛШ підвищений рівень ТІМР і знижений рівень ММР відносно здорових осіб [12, 38, 39]. Тобто на тлі підвищеної продукції колагену у хворих АГ не відбувається адекватної його позаклітинної утилізації, що призводить, відповідно, до формування міокардіального фіброзу і відповідній клінічній картині захворювання.

У дослідженні Valente F.M. і співавт. було показано значне підвищення концентрації ММР-9 в плазмі при гострих судинних змінах внаслідок гіпертонічного кризу в порівнянні з контрольною групою [40].

Аналогічні результати були отримані в роботах Appel G. B. і співавт. і Brower G. L. в яких також підтверджувався дисбаланс змісту ММП-1 і ТІМР-1 у пацієнтів з АГ [41, 42]. У дослідженні Lindsay M.M. і співавт. найбільш значний спад утилізації колагену визначався у пацієнтів з АГ і ГЛШ на відміну від пацієнтів з АГ без ГЛШ. За даними цих авторів встановлено прямі значущі взаємозв'язки рівня ТІМР-1 з доплерографічними показниками діастолічної дисфункції ЛШ [12]. За результатами багатьох досліджень встановлено, що ТІМР-1 відіграє істотну роль в регулюванні структури і функції ЛШ і, отже, є маркером фіброзу і ремоделювання серця [12, 43]. За результатами епідеміологічного дослідження Framingham Heart Study встановлено позитивні кореляційні взаємозв'язки вмісту ТІМР-1 з параметрами гіпертрофії ЛШ і зворотні взаємозв'язки активності ТІМР-1 з систолічною функцією ЛШ [44]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні Wang Zuo Lei, де знайдені зворотні кореляції між рівнем ТІМР-1 і фракцією викиду ЛШ, при цьому хворі з меншою фракцією викиду і більшою тривалістю фібриляції передсердь мали більш високі значення ММП-9 [45]. У дослідженні Ahmed S. H. і співавт. було встановлено, що збільшення ТІМР-1 має високу чутливість і специфічність для прогнозування діастолічної дисфункції у пацієнтів з АГ [46].

У проекті ASCOT встановлено, що вміст циркулюючих ММП-1 і ТІМР-1 в крові хворих АГ з ГЛШ суттєво відрізнялося від контролю, що дозволило авторам запропонувати використання досліджуваних біомаркерів як сурогатних точок у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком [47]. У своєму дослідженні Horps E. і співавт. встановили, що у пацієнтів з АГ при розвитку концентричної гіпертрофії рівень ТІМР-1 корелює з масою ЛШ і ступенем діастолічної

дисфункції, з підвищенням артеріальної жорсткості [48]. Однак в літературі також є дані про роботи, які не отримали подібних результатів [49]. У дослідженні Gai X., присвяченому вивченню показників фіброзу міокарду у 881 хворого АГ, показано, що ММР-9 грає важливу роль в патогенезі аритмії при ремоделюванні серця при АГ і у пацієнтів з підвищеним рівнем ММП-9 ризик фібриляції передсердь був значно вище [50]. В роботі Li M. рівень ММП-9 оцінювався в залежності від значень при різних стадіях фібриляції передсердь при АГ [51]. У всіх групах з фібриляцією рівень ММП-9 був вище, причому превалювала група з ідіопатичною ФП.

На сьогоднішній день у багатьох дослідженнях показана значна роль ТФР- $\beta$ 1 у формуванні ремоделювання міокарду ЛШ при АГ фактами про його потужні гіпертрофічні і профіброгенні ефекти. З дією ТФР- $\beta$ 1 пов'язують формування інтерстиціального фіброзу і зниження еластичних властивостей міокарду та судин при АГ [52, 53]. У своєму дослідженні Lopezena I.L. і співавт. визначили, що ТФР- $\beta$ 1 тісно корелював з прогресуванням гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з АГ і здатний регулювати активність ТІМР-1 [54].

У дослідженні Fukuda N. визначена активація синтезу ТФР- $\beta$ 1 на зростання артеріального тиску [55]. Відомо, що ТФР- $\beta$ 1 зростає більш ніж в 3 рази у пацієнтів з АГ на відміну від здорових осіб. Також, у пацієнтів з АГ виявлено збільшення концентрації ТФР- $\beta$ 1, що корелює з маркером активності продукції колагену типу I [56].

Значення ТФР- $\beta$ 1 в діагностиці діастолічної дисфункції ЛШ при АГ було вивчено Fumitaka Kuwahara et al. в 2002 р. в експерименті на щурах з штучно створеної АГ, яким були введені анти-ТФР- $\beta$ 1 нейтралізуючі антитіла. Було встановлено, що введення нейтралізуючих антитіл призводило до зворотного розвитку діастолічної дисфункції за рахунок зниження міокардіального фіброзу і утворення колагену I і III типів, в той же час, не впливаючи на гіпертрофію кардіоцитів. Отримані дані в цьому дослідженні підтверджують, що ТФР- $\beta$ 1 може використовуватися в діагностиці міокардіального фіброзу [53].

У дослідженні Ramon Querejeta et al. встановлено сильний кореляційний зв'язок між міокардіальним фіброзом, гістологічно оціненим при біопсії міокарду і сироватковим рівнем P1CP у пацієнтів з АГ, причому визначення останнього було більш інформативним в диференційній діагностиці ступеня вираженості міокардіального фіброзу в порівнянні з ехокардіографічним методом [57]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні P. Collier et al., де встановлено, що при АГ рівень P1CP достовірно вище, ніж у нормотензивних пацієнтів [58].

У дослідженні Mesut Demir et al. встановили, що визначення концентрації P1CP в периферичній крові може служити діагностичним мар-

кером наявності гіпертрофії і діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з АГ [59]. У дослідженні Macías-Blanco C. et. al., було виявлено прямий кореляційний зв'язок високого ступеня між циркулюючим біомаркером метаболізму колагену P1CP в сироватці крові і індексом маси міокарду ЛШ ( $r = 0,631$ ,  $p < 0,0001$ ) і між P1CP і діастолічною дисфункцією у пацієнтів з АГ [60]. У той же час, в дослідженні SILVHIA було показано, що рівень маркера P1CP не залежав від ступеня гіпертрофії ЛШ [61]. В інших дослідженнях відзначено, що більш вагомим фактором за рівнем концентрації P1CP в плазмі є наявність діастолічної дисфункції ЛШ [62, 63]. У пацієнтів з цукровим діабетом II типу наявність діастолічної дисфункції ЛШ також супроводжувалася елевацією рівня P1CP [64].

У науковій роботі Колесника М. Ю. було показано, що у чоловіків з АГ в порівнянні з практично здоровими чоловіками реєструвався достовірно вищий рівень С термінального фрагмента проколагену I типу, що мав прогностичну цінність на етапі виявлення доклінічної СН у таких пацієнтів [65]. За підсумками клінічного дослідження рівень P1CP, ТІМП-1 мав предикторну цінність щодо ризику прогресування фібриляції передсердь у пацієнтів з АГ. Так, ризик переходу аритмії в хронічну форму збільшувався при концентрації P1CP понад 128–133 нг/мл (Se 70–73%

і Sp 62–75%), при концентрації ТІМП-1 менш 490 нг/мл (Se 67–78%, Sp 69–75%).

Ряд проведених досліджень показує збільшення концентрації P1CP в сироватці крові хворих хронічною СН з переважно систолічною дисфункцією. Причому рівень P1CP корелював з розмірами ЛШ, часом ізволемічного розслаблення і товщиною стінок [66].

Таким чином, визначення сироваткових маркерів процесів колагенування дозволяє з високою достовірністю судити про ступінь вираженості міокардіального фіброзу у пацієнтів з АГ.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

На сьогоднішній час доведено, що структурна перебудова екстрацелюлярного матриксу міокарду відіграє найважливішу роль в патогенезі ремоделювання міокарду у пацієнтів на артеріальну гіпертензію. Вивчення рівня біомаркерів обміну колагену і фіброзоутворення є одним з найбільш доступних та інформативних методів визначення порушення дисбалансу в синтезі і розпаді колагену, що дозволить оптимізувати ранню діагностику і визначити тактику ведення цих пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

## REFERENCES

1. Marchal S, Arnoud WJ van't Hof, Hollander M The new European guideline on cardiovascular disease prevention; how to make progress in general practice? *Eur. J. Gen. Pract.* 2018; 24 (1): 57–59. DOI: 10.1080/13814788.2017.1401063.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2224–260. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8).
3. Ketepe-Arachi T, Sharma S Cardiac Fibrosis in Hypertension. *J. Hypertens. Manag.* 2017; 3 (1): 3: 023. DOI:10.23937/2474-3690/1510023.
4. Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Solovtsov MA et al. Left ventricular remodeling: one or more scenarios? *Bulleten' sibirskoj mediciny.* 2016; 15 (4): 120–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120–139.
5. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects. Med.* 2019; 65: 70–99. DOI: 10.1016/j.mam.2018.07.001.
6. Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV Mechanisms of myocardial fibrosis formation. *Medicinskij sovet.* 2017; 12: 75–81. DOI: [org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81).
7. Ciulla M, Paliotti R, Hess D Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 1997; 10 (6): 1–11.
8. Ovchinnikov AG, Ozhereleva MG, Ageev FT Left ventricular fibrosis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Neotlozhnaja kardiologija.* 2015; 4: 11–26.
9. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM et al. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *Int. J. Biol. Sci.* 2018; 14: 1645–57. DOI: 10.7150/ijbs.28103.
10. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *J Circulation.* 2010; 122: 900-909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167.
11. Travers JG, Kamal FA, Jeffrey Robbins et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ. Res.* 2016; 118: 1021–104 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
12. Lindsay MM, Maxwell P, Dinn FG TIMP-1: marker of left ventricular diastolic dysfunction

- and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. 2002; 40 (2): 136–41. DOI: 10.1161/01.hyp.0000024573.17293.23.
13. Tush EV, Eliseeva TI, Khaletskaya OV et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019; 11 (2): 133–149, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.20>.
14. Casals G, Fernández-Varo G, Melgar Lesmes P et al. Factors Involved in Extracellular Matrix Turnover in Human Derived Cardiomyocytes Cell. *Physiol. Biochem*. 2013; 32: 1125–1136.
15. Osipova OA, Plaksina KG, Komisov AA et al. Pathogenetic mechanisms of myocardial extracellular matrix involvement in heart remodeling in patients with chronic heart failure. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2015; 219 (22): 18–25.
16. Eschalier R, Fertin M, Fay R et al. Extracellular matrix turnover biomarkers predict left ventricular remodeling after myocardial infarction (insights from the REVE-2 study). *European Heart Journal*. 2013; 34 (1): 4232.
17. Lin YH, Shiao YC, Yen RF et al. The relation between myocardial cyclic variation of integrated backscatter and serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensive patients. *Ultrasound Med. Biol*. 2004; 30 (7): 885–891.
18. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018; 81: 241–330. DOI: [org/10.1016/bs.apha.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002).
19. Jacob-Ferreira AL, Schulz R. Activation of intracellular matrix metalloproteinase-2 by reactive oxygen-nitrogen species: consequences and therapeutic strategies in the heart. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2013; 540 (1–2): 82–93.
20. Papazafiropoulou A, Tentolouris N Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *HIPPOKRATIA*. 2009; 13 (2): 76–82.
21. Tuev AV, Vasilets LM, Khlynova OV et al. Role of collagen synthesis and degradation seromarkers, structural –functional heart parameters in prognosis of atrial fibrillation among patients with premature ventricular excitation syndrome. *Perm Medical Journal*. 2016. 33 (1): 28–34. DOI: [10.17816/pmj33128-34](https://doi.org/10.17816/pmj33128-34).
22. Meng X-M, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol*. 2016; 12: 325–338 DOI: [10.1038/nrneph.2016.48](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48).
23. Leask A Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis. TGF $\beta$ , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ. Res*. 2010; 106 (11): 1675–80.
24. Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S Therapeutic targets for the treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- $\beta$  Signaling. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 1–18. DOI: [org/10.3389/fcvm.2020.00034](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00034).
25. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets The *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2019; 209: 121–137. DOI: [org/10.1016/j.trsl.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.03.001).
26. Potekhina Y. Collagen Structure and Function. *Rossijskij osteopaticeskij zhurnal*. 2016; (1–2): 87–99. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
27. Schwartzberg S, Redfi eld MM, From AM et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 59: 442–51. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.09.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.062).
28. El-Aziz TA, Mohamed RH Matrix metalloproteinase -9 polymorphism and outcome after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2017; 15 (227): 524–528.
29. De Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *J. Am. Med. Assoc*. 2011; 305 (24): 2532–2539. DOI: [10.1001/jama.2011.861](https://doi.org/10.1001/jama.2011.861).
30. Afkarian M, Zelnick LR, Ruzinski J Urine matrix metalloproteinase-7 and risk of kidney disease progression and mortality in type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2015; 29: 1024–1031.
31. He T, Wang J, Wang XL et al. Association between the matrix metalloproteinase-9 rs3918242 poly-morphism and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2017; 26 (5): 1136–1143.
32. Mittal B, Mishra A, Srivastava A et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Adv. Clin. Chem*. 2014; 64: 1–72.
33. Löfsjögård J, Kahan T, Diez J et al. Biomarkers of collagen type I metabolism are related to B-type natriuretic peptide, left ventricular size, and diastolic function in heart failure. *Cardiovascular Medicine*. 2014; 6: 463–469. DOI: [10.2459/01.JCM.0000435617.86180.0b](https://doi.org/10.2459/01.JCM.0000435617.86180.0b).
34. Morishita T, Morishita T, Uzui H et al. Association between matrix metalloproteinase 9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2017; 4: 321–30. DOI: [org/10.1002/ehf2.12137](https://doi.org/10.1002/ehf2.12137).
35. Bautista-Lopez NL, Schulz R Matrix

metalloproteinases 2 and 9 as diagnostic tools in Chagas cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2014; 177 (1): 46–47.

36. Hamed GM, Fattah MF Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21: 705–11. DOI: [org/10.1177/1076029614567309](https://doi.org/10.1177/1076029614567309).

37. Vitlianova K, Georgieva J, Milanova M et al. Blood pressure control predicts plasma matrix metalloproteinase-9 in diabetes mellitus type II. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (1): 85–91. DOI: [10.5114/aoms.2015.49208](https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49208).

38. Marchesi C, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2012; 30: 3–6. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834d249a>.

39. Moskalenko MI The involvement of matrix metalloproteinase genes in the formation of arterial hypertension and its complications (review). *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmacija.* 2018; 4 (1): 53–69. DOI: [10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69](https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69).

40. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN et al. Plasma Levels of Matrix metalloproteinase-9 Are Elevated in Individuals With Hypertensive Crisis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20 (1): 132. DOI: [10.1186/s12872-020-01412-5](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01412-5).

41. Appel GB Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease and renoprotection. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2004; 2: 105–115.

42. Brower GL, Levick SP, Janicki JS Inhibition of matrix metalloproteinase activity by ACE inhibitors prevents left ventricular remodeling in a rat model of heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007; 292:3057-3064.

43. Timms PM, Wright A, Maxwell P et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are elevated in essential hypertension and related to left ventricular hypertrophy. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15:269-272.

44. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *EHJ.* 2004; 25: 1509–16.

45. Wang Zuo Lei., et. al. The Correlations between Circulating Levels of Myocardial Collagen Metabolism Markers and the Pattern of Atrial Fibrillation. Anhui Medical University. – Master's thesis. – 2011;

46. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between

changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006; 113: 2089–2096.

47. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypert* 2004; 17: 764–769.

48. Hopps E, Lo Presti R, Caimi G Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment. *Kidney Blood Press Res.* 2017; 42: 347–357.

49. Li-Saw-Hee FL, Edmunds E, Blann AD Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and antihypertensive therapy. *Int. J. Cardiol.* 2003; 79: 49–52.

50. Li M, Yang G, Xie B, et al. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation. *J Int Med Res.* 2014; 30 (2): 224.

51. Gai X, Lan X, Luo Z et al. Association of MMP-9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients. *Clin Chim Acta.* 2009; 408 (1–2): 105–109.

52. Saseen J, Turner C, Russell R What is the best regimen for newly diagnosed hypertension? *J. Fam. Pract.* 2005; 3: 281–282.

53. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation.* 2002; 106: 130–135.

54. Loperena IL, Gonzalez AH From left ventricular hypertrophy to heart failure in hypertensive patients. *J. Hypertension.* 2006. 24 (4): 147–153.

55. Fukuda N Molecular mechanisms of the exaggerated growth of vascular smooth muscle cells in hypertension. *J. Atheroscler. Thromb.* 1997; 4: 65–72.

56. Krauser DG, Devereux RB Ventricular hypertrophy and hypertension: prognostic elements and implications for management. *Herz.* 2006; 31: 305–316.

57. Querejeta R, Varo N, B López et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 101 (14): 1729–1735. DOI: [10.1161/01.cir.101.14.1729](https://doi.org/10.1161/01.cir.101.14.1729).

58. Collier P, Watson CJ, Voon V et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 (10): 1087–1095. DOI: org/10.1093/eurjhf/hfr079
59. Demir M, Acarturc E, Inal T Procollagen type I carboxyterminal peptide shows ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Cardiovascular pathology.* 2007; 16 (2): 69–74.
60. Macías-Blanco C, Fatela-Cantillo D, Jiménez-Jiménez L et al. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension. *Med Clin (Barc).* 2011; 138 (4): 139–144. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.05.027.
61. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J. Hypertens.* 2007; 25 (9): 1958–1966.
62. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation.* 2007; 115 (7): 888–895.
63. Koh YS, Jung HO, Park MW et al. Comparison of left ventricular hypertrophy, fibrosis and dysfunction according to various disease mechanisms such as hypertension, diabetes mellitus and chronic renal ailure. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2009. 17 (4): 127–134.
64. Ihm SH, Youn HJ, Shin DI et al. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Cardiol.* 2007; 122 (3): 36–38.
65. Kolesnyk M.Yu. Diagnostic accuracy of C-terminal fragment of type I procollagen in detection of hidden heart failure in hypertensive males. *Medichni perspektivi.* 2015; XX (1): 35–41.
66. Grigoriadi NE Vasilets LM, Tuev AV et al. Predicting the transformation of recurrent atrial fibrillation into chronic atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2014; 2 (16): 18–22. DOI: org/10.20514/2226-6704-2014-0-2-18-22.

*Стаття надійшла до редакції 25.10.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.2](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.2)

Л. Л. Воронцова, С. О. Кенійз, В. А. Коваленко

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

L. L. Voroncova, S. O. Kenijz, V. A. Kovalenko

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

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ТА ДИНАМІКИ ПОРУШЕНЬ ФЕРТИЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЯКУЛЯТУ ПІД ВПЛИВОМ ТОКСОКАРОЗНОЇ ІНВАЗІЇ

### Features of structure and dynamics in damages of fertile properties in ejaculate under the influence of toxocariasis invasion

#### Резюме

**Мета роботи.** Вивчити особливості змін сперміологічних показників та ступеня фрагментації ДНК сперматозоїдів в залежності від наявності/відсутності токсокарозної інвазії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 89 чоловіків у віці від 20 до 45 років, які були розділені на 5 груп. Першу (контрольну) групу склали 12 фертильних чоловіків; другу групу (групу порівняння) – 27 інфертильних пацієнтів з нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та з відсутністю антитіл до токсокар; третю групу – 20 інфертильних чоловіків з нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявністю антитіл до токсокар. До четвертої і п'ятої груп увійшло по 15 інфертильних чоловіків з високим рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявністю антитіл до токсокар та відсутністю відповідно. Всім чоловікам було проведено комплексне дослідження, що включало аналіз спермограми, згідно рекомендаціям ВООЗ, визначення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявності токсокарозної інвазії.

**Результати.** В результаті аналізу спермограм досліджуваних груп виявлено зниження фертильних властивостей еякуляту (астено-, терато- та олігозооспермію). Встановлено, що ступінь порушення сперматогенезу (зокрема значні оліго- та тератозооспермії) знаходиться в певній залежності від фрагментації ДНК в гаметах чоловіків та наявності антитіл

#### Abstract

**Purpose of the study.** To study the features of changes of spermiologic values and degree of spermatozoa DNA fragmentation depending on the presence/absence of toxocariasis invasion.

**Materials and methods.** 89 men aged 20 to 45 years were examined, which were divided into 5 groups. The first (control) group was 12 fertile men; the second group (comparison group) – 27 infertility patients with normal level of DNA fragmentation of sperm and without antibodies to toxocariasis; The third group – 20 infertility men with normal level of DNA fragmentation of sperm and presence of antibodies to toxocariasis. By the fourth and fifth groups included 15 infertility men with high levels of DNA fragmentation of sperm and the presence of antibodies to toxocariasis and lack of respectively. A comprehensive research was conducted for all men that included analysis of spermogram according to WHO recommendations, determination of sperm DNA fragmentation and presence of toxocariasis invasion.

**Results.** As a result of spermograms in the studied groups of men were identified the violations of ejaculate fertility (asteno-, terato- and oligozoospermia). It has been established that the degree disturbance of spermatogenesis (including significant oligo- and teratozoospermia) is depending on the fragmentation of DNA in male gametes and the presence of antibodies to toxocara. At the same time more severe patozoospermia observed in the presence of elevated levels of

до токсокар. В той же час більш тяжкі форми патозооспермії спостерігаються при наявності підвищеного рівня фрагментованих сперматозоїдів та при відсутності антитіл до антигенів токсокар, що є підґрунтям для подальших досліджень.

**Висновки.** Таким чином, виявлення рівня фрагментації ДНК в сперматозоїдах та токсокарозної інвазії у чоловіків з порушеннями репродуктивної функції є необхідною складовою комплексного обстеження, яка може дозволити удосконалити діагностику чоловічого безпліддя та сприятиме розробленню правильної тактики та оптимальних схем лікування.

**Ключові слова:** чоловіче безпліддя, спермограма, фрагментація ДНК сперматозоїдів, токсокароз.

*fragmented sperms and the absence of antibodies to toxocara antigens, which is the basis for further research.*

**Conclusions.** Thus, the determination of sperm DNA fragmentation and availability of toxocariasis invasion in men with reproductive disorders is a necessary component of a comprehensive examination, which may allow to improve the diagnostics of male infertility and to promote the development of the right tactics and optimal treatment regimens.

**Keywords:** male infertility, spermogram, sperm DNA fragmentation, toxocariasis invasion.

## ВСТУП

Проблема безпліддя в шлюбі залишається актуальною не тільки в нашій країні, а й за кордоном – за даними ВООЗ близько 10% подружніх пар не здатні до зачаття. Відомості щодо чоловічого безпліддя, його частоти і ступеня вираженості у вітчизняній і зарубіжній літературі численні і суперечливі [1].

За даними державних статистичних звітів України поширеність чоловічого безпліддя в 4–5 разів менше жіночого, і якщо причини безпліддя у жінок і шляхи їх усунення в звітах Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я висвітлені досить детально, то дані про причини безпліддя у чоловіків і шляхи їх подолання недостатньо вивчені [2, 3].

Відсутність чітких діагностичних критеріїв чоловічого безпліддя за даними одних авторів призводить до того, що чоловіча стерильність з невідомою етіологією може досягати 25%, за даними інших авторів ідіопатичні форми безпліддя становлять від 30 до 75% випадків, що пов'язано з недостатністю або відсутністю відомостей про етіологію і патогенез порушень чоловічої фертильності [4, 5, 6, 7].

Серед численних факторів чоловічого безпліддя особливий інтерес представляє дія генетичні чинники [8]. Враховуючи, що сперматогенез є складним біологічним процесом, який залежить від точно контрольованого каскаду активації і деактивації певних генів, результатом роботи яких є процес дозрівання сперматозоїдів з незрілих статевих клітин, то одним з наслідків порушення цього процесу може бути фрагментація ДНК сперматозоїдів [9].

Патофізіологічні механізми, що ведуть до фрагментації ДНК не цілком зрозумілі, але передбачається, що однією з причин може бути вплив мутагенних чинників різної природи [10].

Одним з джерел природних біологічних

мутагенів, здатних викликати тератогенні зміни у чоловіків є токсокароз – один з найбільш поширених гельмінтозів, зараженість населення яким, для багатьох країн, включно з Україною, складає 20–30% [11].

Токсокароз призводить до генотоксичних ефектів і утворення первинних ушкоджень ДНК (утворення одно- і дволанцюгових розривів) внаслідок чого підвищуються рівні генних і хромосомних мутацій, що дуже важливо для розуміння виникнення порушень фертильності різного ступеню: від незначних змін сперматогенезу до повної дисфункції гонад [12].

Оскільки, лабораторне дослідження еякуляту є невід'ємною частиною обстеження безплідних пар, а, в силу поліетіологічності чоловічої суб- і інфертильності, адекватна діагностика набуває особливого значення, дослідження фрагментації ДНК сперматозоїдів і можливих етіологічних факторів, що ушкоджують ДНК, таких як токсокарозна інвазія, є додатковими ефективними діагностичними методами, які виявляють порушення фертильності у чоловіків [13].

## МЕТА РОБОТИ

Дослідити вплив фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявності токсокарозної інвазії на сперміологічні показники у чоловіків з порушенням репродуктивної функції.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами було обстежено 89 чоловіків віком від 20 до 45 років, які дали інформовану письмову згоду на участь в дослідженні, схваленому комітетом з біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» та відповідно до етичних і морально-правових вимог Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 281 від 01.11.2000 р. Пацієнти були

розділені на п'ять груп. Першу (контрольну) групу склали 12 фертильних, практично здорових чоловіків, які пройшли обстеження, як донори банку сперми (згідно з наказом № 787 від 09.09.2013 р.). До другої групи (порівняння) увійшли 27 інфертильних пацієнтів з нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та з відсутністю антитіл до токсикар. Третю групу склали 20 інфертильних чоловіків з нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявністю антитіл до токсикар. До четвертої і п'ятої груп увійшло по 15 інфертильних чоловіків з високим рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявністю антитіл до токсикар та відсутністю відповідно.

У чоловіків дослідних груп при проведенні бактеріологічного дослідження еякуляту виявлено бактеріоспермію, зумовлену грам-позитивною та грам-негативною флорою, а також наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Усім чоловікам було проведено комплексне дослідження, що включало аналіз спермограми за рекомендаціями ВООЗ, визначення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявності токсикарозної інвазії [13].

Досліджуваного детально інструктували за яких умов можливе повноцінне одержання матеріалу: термін статевого утримання (від 3 до 7 днів), відмова від алкоголю, надмірного паління та деяких лікарських препаратів, процедур з перегріванням організму (сауни, бані), фізичних і психічних навантажень, масажу простати та ін. Дослідження еякуляту включало: вивчення фізичних властивостей, мікроскопічне дослідження нативних препаратів з вивченням особливостей кінезисграми, підрахуванням кількості сперматозоїдів в 1 мл та у всьому об'ємі еякуляту та мікроскопічне дослідження пофарбованих препаратів.

Фрагментацію ДНК сперматозоїдів проводили методом Sperm Chromatin Dispersion test (патент РФ № 2373288). За нормальні значення вважали рівень цього показника до 30% із підрахованих 500 сперматозоїдів.

Наявність токсикарозної інвазії встановлювали шляхом виявлення в сироватці крові кількості антитіл імуноглобулінів G (Ig G) до антигенів токсикар імуноферментним методом за допомогою аналізатору фотометричного Immunochem-2100 (НТІ, США) та з використанням набору реактивів «Вітротест», (Україна), для кожної дослідної проби розраховували індекс позитивності за відношенням оптичної густини досліджуваного зразка до граничного значення негативного контролю. Результат вважали позитивним при значеннях  $>1,1$ .

Статистичну обробку отриманих цифрових результатів проводили за допомогою програми STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0.) з використанням тесту Вальда-Волковітца (Wald-Wolfowitz runs test), при порівнянні двох неза-

лежних груп та кореляційного аналізу Спірмана (Spearman Rank Order Correlations). Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості  $p < 0,05$ . Дані, що аналізувалися представлені як медіана (Me) і межквартильний розмах (RQ), який представляє собою різницю між значеннями 75-го і 25-го процентілей ( $RQ = 75\% UQ - 25\% LQ$ ), де UQ – верхній квартиль; LQ – нижній квартиль.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження еякуляту у чоловіків контрольної групи відхилень від показників, що рекомендовані ВООЗ, 2010 р. не спостерігалось (табл. 1). У нативних препаратах не визначалась аглютинація і агрегація сперматозоїдів, амілоїдні тільця та кристали сперміну були відсутні, ліпоїдні зерна визначались в великій кількості.

У чоловіків 2 групи (групи порівняння) фізичні властивості еякуляту характеризувались нормальними параметрами і суттєво не відрізнялись від зазначених показників контрольної групи.

При дослідженні нативних препаратів спермограм у чоловіків 2 групи відзначалося зниження кількості активнорухомих форм на 37% та збільшення на 110% нерухомих сперматозоїдів відносно аналогічних показників контрольної групи. Також відмічалось незначне зниження концентрації сперматозоїдів в 1 мл на 14%, загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті практично відповідала значенням контрольної групи. Кількість ліпоїдних зерен була нормальною, подекуди виявлялись поодинокі кристали сперміну. Аглютинація сперматозоїдів була відсутня, в окремих випадках спостерігалась незначна агрегація. Кількість життєздатних сперміїв була нормальною.

У той же час при проведенні мікроскопічного дослідження пофарбованих препаратів було виявлено зростання кількості патологічних форм сперматозоїдів на 96% на тлі зниження нормальних форм на 30% та появи сперматозоїдів зі змішаною патологією і зростання кількості незрілих сперматозоїдів відповідно до аналогічних значень контрольної групи.

Але слід зауважити, що в чоловіків 2 групи, хоча й були виявлені зміни показників відносно контролю, однак, майже всі вони відповідали нормам, рекомендованих ВООЗ. В той же час, не можна залишати без уваги, що чоловіки даної групи, не дивлячись на відносну нормоспермію, не мають дітей. Все це обумовлює необхідність пошуку інших факторів, що зумовлюють порушення репродуктивного потенціалу, на тлі нібито нормальних показників спермограми.

Вивчення фізичних властивостей еякуляту в чоловіків 3 групи показало, що показники об'єму, рН, часу розрідження еякуляту не вихо-



дили за межі норми.

У чоловіків 3 групи відмічалось зниження кількості активнорухомих сперматозоїдів на 38% та збільшення нерухомих форм на 90% відносно контролю, по відношенню до 2 групи зазначені показники залишались практично без змін.

Концентрації сперматозоїдів в 1 мл знижувалась на 19% і 5%, в той час як загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті збільшувалась на 16% і 22% відносно значень контрольної та 2 групи відповідно.

Таблиця 1

Основні показники спермограми у чоловіків в залежності від рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявності токсокарозної інвазії  
Me (75% Q-25% Q=RQ)

Показник, одиниця вимірювання	1 група (n = 12)	2 група (n = 27)	3 група (n = 20)	4 група (n = 15)	5 група (n = 15)
Активнорухомі сперматозоїди, %	38,0 (48,0 - 32,0 = 16,0)	24,0* (27,0 - 21,0 = 6,0)	23,5*,** (36,0 - 10,5 = 25,5)	22,0* (25,0 - 17,0 = 8,0)	12,0*,** (19,0 - 9,0 = 10,0)
Малорухомі сперматозоїди, %	52,0 (55,0 - 50,0 = 5,0)	52,5 (56,0 - 47,5 = 8,5)	48,0** (56,0 - 21,5 = 34,5)	54,0 (56,0 - 47,0 = 9,0)	51,5 (54,5 - 48,0 = 6,5)
Дискінегічні форми, %	0,0 (0,0 - 0,0 = 0,0)	0,0 (2,0 - 0,0 = 2,0)	0,0 (1,5 - 0,0 = 1,5)	2,0* (6,0 - 1,0 = 5,0)	3,0* (7,5 - 1,0 = 6,5)
Нерухомі сперматозоїди, %	10,0 (12,0 - 9,0 = 3,0)	21,0* (26,0 - 16,0 = 10,0)	19,0*,** (60,0 - 14,5 = 45,5)	26,0 (30,0 - 15,0 = 15,0)	31,5* (34,5 - 25,5 = 9,0)
Кількість сперматозоїдів в 1 мл, ( $\times 10^6$ /мл)	92,0 (106,0 - 78,0 = 28,0)	78,7 (127,5 - 53,7 = 73,7)	74,7** (121,2 - 24,2 = 97,0)	41,5* (56,0 - 32,0 = 24,0)	50,8 (78,5 - 28,8 = 49,7)
Загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті, ( $\times 10^6$ )	285,0 (390,0 - 240,0 = 150,0)	271,3 (380,0 - 131,4 = 248,6)	330,3** (549,4 - 111,5 = 437,9)	161,8 (306,0 - 125,5 = 180,5)	137,5* (187,2 - 41,7 = 145,4)
Нормальні форми сперматозоїдів, %	76,0 (78,0 - 72,0 = 6,0)	53,0* (62,0 - 49,0 = 13,0)	54,5*,** (62,0 - 26,0 = 36,0)	47,0* (58,0 - 41,0 = 17,0)	36,0* (54,0 - 24,5 = 29,5)
Патологічні форми сперматозоїдів, %	24,0 (26,0 - 20,0 = 6,0)	47,0* (51,0 - 38,0 = 13,0)	45,5*,** (74,0 - 38,0 = 36,0)	53,0* (59,0 - 42,0 = 17,0)	64,0* (75,5 - 46,0 = 29,5)
Змішана патологія, %	0,0 (0,0 - 0,0 = 0,0)	7,0* (11,5 - 5,5 = 6,0)	14,5** (58,5 - 7,5 = 51,0)	9,0* (18,0 - 6,0 = 12,0)	11,5* (30,5 - 7,5 = 23)
Юні клітини, %	2,0 (3,0 - 2,0 = 1,0)	3,0 (5,0 - 2,0 = 3,0)	5,0* (6,5 - 3,5 = 3,0)	3,0 (4,0 - 2,0 = 2,0)	4,5 (7,0 - 2,5 = 4,5)

Примітка:  $P < 0,05$  по відношенню до контрольної групи;  
 $P < 0,05$  по відношенню до 2 групи.

Було виявлено зниження кількості нормальних форм сперматозоїдів на 38% та збільшення патологічних форм на 90% відносно показників контрольної групи. У чоловіків даної групи відмічалось найбільша кількість сперматозоїдів зі змішаною патологією та незрілих сперматозоїдів відносно, як контрольної так і всіх дослідних груп.

Таким чином, виявлені зміни показників спермограм у чоловіків 3 групи свідчать про наявність астено- та тератозооспермії на тлі відносної полізооспермії, що свідчить про зниження фертильності еякуляту.

При дослідженні фізичних властивостей еякуляту в чоловіків 4 групи показники об'єму і рН знаходились у межах норми, проте, у 25% дослідних відмічалась поліспермія, яка супроводжувалась наявністю тяжів слизу. В'язкість і час розрідження еякуляту в них перевищував рівень верхньої межі норми.

У чоловіків 4 групи відмічались наступні зміни основних показників спермограми: зниження кількості активнорухомих сперматозоїдів на 42% і 9% на тлі збільшення нерухомих форм сперматозоїдів на 160% і 24% відносно контролю та 2 групи відповідно. У чоловіків даної групи з'явилися дискінетичні форми сперматозоїдів, наявність яких не спостерігалась ні в контрольній, ні в 2 групі.

У нативних препаратах відмічалось зменшення кількості ліпоїдних зерен, посилення агрегації, поява аглютинації сперматозоїдів.

У чоловіків 4 групи концентрація сперматозоїдів в 1мл знижувалась на 55% і 47%, а загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті на 57% і 40% відносно значень контрольної та 2 групи відповідно. При мікроскопічному дослідженні пофарбованих препаратів у чоловіків 4 групи було виявлено зниження кількості нормальних форм сперматозоїдів на 38% і 11% на тлі збільшення патологічних форм на 121% та 13% відносно показників контрольної та 2 групи відповідно. У дослідних чоловіків 3 групи зросла кількість, як сперматозоїдів зі змішаною патологією так і незрілих сперматозоїдів відносно значень контрольної та 2 групи.

Таким чином, при аналізі показників спермограми чоловіків 4 групи були відмічені астено- та олігозооспермія, незначний дискінезис, тератозооспермія, що, вочевидь, сприяє зниженню фертильності еякуляту в чоловіків даної групи.

У чоловіків 5 групи при вивченні фізичних властивостей еякуляту, спостерігались наступні зміни: тенденція до уповільнення часу розрідження еякуляту, збільшення в'язкості, поява тяжів та грудочок слизу, різкі коливання кількості еякуляту – від олігоспермії (об'єм – 1,4 мл) до поліспермії (об'єм – 7 мл).

При дослідженні нативних препаратів еякуляту в чоловіків 5 групи відмічалось зниження

кількості активнорухомих сперматозоїдів на 68% і 50% на тлі збільшення нерухомих форм сперматозоїдів на 215% і 50% відносно контролю та 2 групи відповідно, з'явилися дискінетичні форми сперматозоїдів.

У чоловіків 5 групи концентрація сперматозоїдів в 1мл знижувалась на 45% і 35%, а загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті на 52% і 49% відносно значень контрольної та 2 групи відповідно. При мікроскопічному дослідженні пофарбованих препаратів у чоловіків 5 групи було виявлено зниження кількості нормальних форм сперматозоїдів на 53% і 32% на тлі збільшення патологічних форм на 166% і 36% відносно показників контрольної та 2 групи відповідно. У даній групі зросла кількість, як сперматозоїдів зі змішаною патологією так і незрілих сперматозоїдів відносно значень контрольної та 2 групи.

Таким чином, в результаті вивчення спермограм чоловіків 5 групи спостерігались астено- та олігозооспермія, незначний дискінезис, виражена тератозооспермія, що, вочевидь, сприяє значному зниженню фертильності еякуляту у чоловіків даної групи.

Враховуючи чисельні дані про те, що пошкодження хроматину в сперматозоїдах часто асоційовані зі зниженими показниками спермограми, а сперматозоїд, оцінений як «морфологічно нормальний» (при світловій мікроскопії), може мати пошкоджену ДНК, і навпаки, представляло інтерес вивчення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів, асоційованих з токсикарною інвазією в дослідних групах чоловіків [14].

У результаті проведеного дослідження рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів, було встановлено, що у чоловіків 2 групи, хоча й відмічались зміни показників спермограми, однак кількість фрагментованих сперматозоїдів складала в середньому 16%.

У чоловіків 3 групи кількість фрагментованих сперматозоїдів не перевищувала нормальні значення, що в середньому склало 17,7%, в той час як рівень антитіл Ig G до антигенів токсикар у середньому відповідав індексу позитивності 1,8.

У чоловіків 4 групи рівень фрагментації ДНК перевищував норму (в середньому 48,7%), на тлі збільшення антитіл Ig G до антигенів токсикар (в середньому індекс позитивності 2,4). Отримані дані свідчать про наявність токсикарною інвазії, як в 3, так і в 4 групах.

Дослідження рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів у чоловіків 5 групи виявило незначне перевищення нормальних значень даного показника, який у середньому складав 32,5%.

Таким чином, отримані нами дані підтверджують припущення про певний взаємозв'язок між основними параметрами сперматозоїдів (їхньою концентрацією, рухомістю та морфологією) і частотою фрагментації їхньої ядерної ДНК. Чим важче патозооспермія, тим більше

ймовірність того, що частота фрагментації ДНК в сперматозоїдах буде вище норми.

### ВИСНОВКИ

1. Виявлені зміни показників спермограм у чоловіків з порушеннями репродуктивної функції свідчать про наявність астено-, оліго- та тератозооспермії, дискінезису різного ступеню виразності в залежності від рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявності токсокарозної інвазії.

2. Рівень фрагментації ДНК в чоловічих гаметтах знаходиться в певній залежності від показників спермограми. Чим важча оліго- та тератозооспермія, тим більша вірогідність того, що частота фрагментації ДНК в сперматозоїдах буде вище норми.

3. При наявності токсокарозної інвазії відмі-

чається зниження класичних параметрів спермограми та підвищення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів.

4. При відсутності антитіл до токсокар спостерігається більш виражена олігоастенотератозооспермія на тлі збільшення числа фрагментованих сперматозоїдів, що є підґрунтям для подальших досліджень в цьому напрямку.

5. Показник фрагментації ДНК сперматозоїдів має вагоме діагностичне та прогностичне значення в подружніх парах з порушенням репродукції, особливо для чоловіків з показниками спермограми, що близькі до норми, у яких не виявлено інших явних причин безпліддя та у випадках невдалих спроб екстракорпорального запліднення, інтрацитоплазматичної ін'єкції сперми або звичного невиношування.

### ЛІТЕРАТУРА

- Kudlay EN. Faktory muzhskoho besplodyia na sovremennom etape. *Zdorov'e Muzhchyny*. 2007; 1: 125–128.
- Gorpinchenko II. Chelovek v XXI veke. Seksolohycheskye y androlohycheskye aspekty. *Zdorov'e Muzhchyny*. 2012; 4: 5–18.
- Yuzko OM., Yuzko TA., Rudenko NG. Stan ta perspektyvy vykorystannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii u likuvanni bezpliddia v Ukraini. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2012; T. II, 4 (6): 26–30.
- Abubakirov AN. Povrezhdenye DNK spermatozoydov y muzhskoe besplodye. *Urology*. 2009; 3: 86–91.
- Baikoshkareva SB, Rud SE, Otirbaev MK. Ob yzmenchivosty eiakuliata. *Problems of Reproduction*. 2009; 4: 59–61.
- Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakova IV. Okyslytelnyi stress spermatozoydov v patoheneze muzhskoho besplodyia. *Urology*. 2009; 2: 51–56.
- Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: does really exist? *Hum Reprod*. 2006; 21 (8): 1951–1955.
- Bozhedomov VA, Lypatova NA, Sporysh EA [i dr.] Rol' strukturnykh narushenyi khromatyna DNK spermatozoydov v razvytyi besplodyia. *Andrologiya i henytalnaia khyruruhyia*. 2012; 3: 83–91.
- Calle JF, Muller A, Walschaerts M [et al.] Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as assessed by the sperm chromatin dispersion test in assisted reproductive technology programs: results of a large prospective multicenter study. *Fertility and Sterility*. 2008; 19 (6): 671–682.
- Basil C, Tarlatzis C, Dimitrios G. Goulis. Sperm DNA fragmentation assessment: Is it really helpful? *International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009; 34: 24–27.
- Won KY, Kruszon-Moran D, Schantz PM [et al.] National seroprevalence and risk factors for zoonotic *Toxocara* spp. infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2008; 79: 552–557.
- Kolmogorov VI, Bekysh VYa. Povrezhdenye henoma vladeltsa pri eksperymentalnom toksokaroze i pri sensibilyzatsii belkovym produktom iz tkanei *Toxocara canis*. *Vestnyk VGMU*. 2004; 3: 81–89.
- World Health Organization (WHO) Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction [4th ed.]. New York: Cambridge University Press; 1999: 128.
- Rudneva SA, Bragina EE, Aryfulyn EA [i dr.] Frazhmentatsiya DNK v spermatozoydakh i ee vzaymosviaz' s narusheniem spermatogeneza. *Andrologiya i genytalnaia khyrurgyia*. 2014; 4: 26–33.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.3](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.3)**I. I. Труфанов, О. В. Трибушний, Ю. П. Кляцкій, В. В. Косило**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна**I. I. Trufanov, O. V. Tribushnoy, Yu. P. Klyatskiy, V. V. Kosilo**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ НАСЛІДКИ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК ТАЗУ В ПОЄДНАННІ З ПОЛІСЕГМЕНТАРНИМИ УШКОДЖЕННЯМИ

### Medical and social consequences of pelvic brake fractures in combination with polysegmentary injuries

**Резюме**

**Мета дослідження.** Аналіз медико-соціальних наслідків переломів кісток тазу в поєднанні з полісегментарними ушкодженнями, дослідження системи медичної допомоги при даних ушкодженнях, прогнозування ускладнень і летальності з оцінкою якості життя пацієнтів, що перенесли перелом кісток тазу та інших сегментів (нижня або верхня кінцівка).

**Матеріали та методи.** Було обстежено акти огляду за даними Запорізької обласної травматологічної МСЕК за кодом МКХ-10 S32 (Перелом поперекового відділу хребта та кісток тазу).

**Результати.** За даними Запорізької обласної травматологічної МСЕК кількість хворих після переломів кісток за 2014–2018 роки становить 44 особи. Проведений аналіз матеріалу, виявив загальні тенденції неухильного зростання кількості виходу хворих з травмою тазу на інвалідність, що підтверджує світову статистику. За період 2016–2019 роки на базі КНП «ЗМЛЕМД»ЗМР та КНП «МЛ № 9»ЗМР було прооперовано 28 пацієнтів з переломами ділянки вертлюгової западини, з них в результаті розвитку артрозу кульшового суглобу було проведено операцію з ендопротезування у 3 випадках (10,7%).

**Висновки.** Потребують удосконалення окремі методики травматологічної допомоги, спрямовані на зниження їх травматичності, а також профілактичні заходи розвитку загальних і місцевих ускладнень у постраждалих з поєд-

**Abstract**

**The purpose of the study.** Is to analyze the medical and social consequences of pelvic fractures in combination with polysegmental injuries, study the health care system for these injuries, predict complications and mortality to assess the quality of life of patients with pelvic fractures and other segments (lower or upper limb).

**Materials and methods.** The examination reports were examined according to the Zaporizhzhia Regional Trauma expertise commission code ICD-10 codes/manual S32 (Fracture of the lumbar spine and pelvic bones).

**Results.** According to the Zaporizhzhia Regional Trauma expertise commission, the number of patients after bone fractures in 2014–2018 is 44 people. The analysis of the material revealed the general tendencies of steady growth of the number of patients with pelvic trauma to disability, which confirms the world statistics. During the period 2016–2019 on the basis of "City hospital of emergency medical care" and "City Hospital № 9" were operated on 28 patients with fractures of the acetabulum, of which as a result of osteoarthritis of the hip joint surgery was performed in 3 cases (10,7%).

**Conclusions.** Some methods of trauma care need to be improved, aimed at reducing their trauma, as well as preventive measures for the development of general and local complications in victims with combined pelvic trauma, refusal of surgical treatment entails improper fracture fusion and disability.

наною травмою тазу, відмова від оперативного лікування тягне за собою неправильне зрощення перелому та інвалідність.

**Ключові слова:** політравма, інвалідність, тимчасова непрацездатність, полісегментарні ушкодження, якість життя.

**Keywords:** polytrauma, disability, temporary disability, polysegmental injuries, quality of life.

## ВСТУП

Переломи кісток тазу складають 5–8% в структурі травматизму в нашій країні [1]. Ступінь тяжкості травми знаходиться в прямій залежності від механізму травмуючих сил, швидкості та енергії [2]. Чим сильніше енергія травмуючого фактору, тим важче пошкодження скелета, м'яких тканин, внутрішніх органів, що є наслідком розвитку множинних травм. За даними різних літературних джерел дорожньо-транспортні пригоди спричиняють травми тазу в 53,9–70%, в тому числі автомобільні – 50–60%, мотоциклетні – 10–20%, пішоходні – 10–20%. Кататравми (від падіння з висоти) становлять 8–31,5%, зовнішнє здавлення – 2,6–6% [3].

Пошкодження тазового кільця, важка шокогенна травма, в 62–87% випадків спостерігається в рамках політравми [4]. Поєднується із ушкодженнями внутрішніх органів в 48–80%; з черепно-мозковою травмою – у 25–55%; із закритою травмою грудної клітини – в 25–44%; із закритою травмою живота – в 16–55%; із ушкодженнями сечовивідних шляхів – до 20%; із пошкодженнями хребта – до 14%; з переломами кісток кінцівок – 20–69%; з пошкодженнями магістральних судин і нервів – до 10% [5]. Складні переломи тазу в 10% випадків супроводжуються неврологічним дефіцитом або урогенітальними проблемами. Загальна летальність, в залежності від тяжкості травми, досягає 30% і не має тенденції до зниження. Інвалідність спостерігається у 22–66% хворих, а незадовільні результати – 20–74% [6]. В 20% складних, тобто таких, що супроводжуються значним ушкодженням тазових структур, призводять до летального результату. Але і «прості», тобто тільки кісткові ушкодження тазу, смертельні в 7% випадках [7]. На клінічні прояви травми тазу впливають різноманітні, варіанти тяжкості ушкодження – від простого перелому лонної кістки до шокогенної складної травми тазового кільця зі значним пошкодженнями м'яких тканин і тазових органів.

Всі класифікації можна умовно розділити на 4 групи, в залежності від локалізації (анатомія), механізму травми, нестабільності, поєднані з супутніми пошкодженнями інших частин скелета, внутрішніх органів, слизових оболонок, шкірних покривів [8].

1 група базується на анатомії скелета тазу, враховує локалізацію ушкоджень.

2 група теж враховує локалізацію ушко-

джень, але конкретніше: її головні ознаки – вид і ступінь нестабільності.

3 група включає: а) механізм травми з напрямком дії травмуючих сил; б) локалізацію і характер пошкоджень кісток і зв'язкового апарату; в) нестабільність тазового кільця разом із ушкодженнями вертлюгової западини.

4 група базується на багатьох критеріях: а) механізму травми, напрямку дії руйнуючих сил, локалізації ушкоджень; б) нестабільності тазового кільця; в) пошкодженнях шкіри і слизових оболонок, залучення в травму внутрішніх органів та інших ділянок тіла позатазової локалізації, що визначають або не визначають прогноз виживання; г) пошкодження вертлюгової западини.

В цілому лікарі перевагу віддають класифікації, що базується на механізмі пошкодження і включає категорію стабільності: класифікація G. Pennal і B. Sutherland (1961), вдосконалена M. Tile (1980, 1988) і модернізована групою AO /ASIF (1996) [9]. Також застосовується класифікація J. Young і A. Burgess (1990), яка враховує механізм травми (бічне здавлення, передньо-заднє здавлення, комбіноване здавлення), локалізацію порушень (переломи лонних і сідничних кісток, переломи вертлюжної западини, переломи крижів, розрив і зміщення в лобковому симфізі, розрив і зміщення в крижово-клубовому суглобі, перелом крила клубової кістки), стабільність порушень (зміщення половини тазового кільця) [10].

Найбільше визнання в більшості країн світу набула класифікація ушкоджень тазового кільця AO/ASIF, в якій використано кілька критеріїв, головним з яких є категорія стабільності тазового кільця. Ця класифікація, незважаючи на деяку умовність, зручна в роботі, досить проста і зрозуміла. Поділ ушкоджень за групами А, В і С дозволив відмежувати стабільні переломи від нестабільних і виділити вид наявної нестабільності – ротаційна або вертикальна.

Переломи крижів класифікують окремо. Найбільшого поширення набула класифікація переломів крижів F. Denis. Згідно з цією класифікацією розрізняють 3 зони щодо ймовірності розвитку неврологічних порушень: 1-а – крилоподібна, розташована латеральніше крижових отворів; 2-а – фораменальна, що проходить через крижові отвори; 3-тя – зона сакрального каналу. Особливу клінічну значимість мають трансфараменальні переломи, тому що до 28% вони супроводжуються неврологічним дефіцитом і неста-

більністю задніх відділів тазового кільця [11].

Що стосується переломів кульшової западини, то найпопулярнішою і по суті єдиною робочою є класифікація E. Letournel і R. Judet, яка виділяє 5 головних і 5 асоційованих різновидів ушкоджень [12].

Інвалідами визнаються 30–50% пацієнтів, які перенесли перелом кісток тазу [13]. Високий відсоток смертності та інвалідизації, значні втрати працездатності і, як наслідок цього, матеріальні витрати – все це є актуальною медико-соціальною проблемою в усьому світі.

Таким чином, аналіз даних сучасної літератури з питань переломів кісток тазу в поєднанні з полісегментарними ушкодженнями демонструє, що у цієї проблеми в даний час немає однозначного вирішення. Частота переломів тазу не має тенденції до зниження, організаційні питання (медична евакуація, транспортна іммобілізація, створення спеціалізованих травмоцентрів) остаточно не врегульовані. Технологічні аспекти, що стосуються суто діагностики і лікування, також відрізняються за стандартами в регіонах, країнах і часто залежать від досвіду і переваг хірурга. Ці обставини визначають необхідність в проведенні ряду наукових досліджень з метою оптимізації організаційних і технологічних аспектів для поліпшення результатів обстеження і лікування потерпілих з переломами кісток тазу в поєднанні з полісегментарними ушкодженнями.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз медико-соціальних наслідків переломів кісток тазу в поєднанні з полісегментарними ушкодженнями, дослідження системи медичної допомоги при даній травмі, оцінка якості життя пацієнтів, що перенесли перелом кісток тазу та інших сегментів (нижня або верхня кінцівка), прогнозування ускладнень і летальності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено акти огляду (форма 157/о) пацієнтів за даними Запорізької обласної травматологічної МСЕК за кодом МКХ-10 S32.1-32.8 (Перелом поперекового відділу хребта та кісток тазу). Критерії виключення акти огляду за кодом МКХ-10 S32.0 (Перелом поперекового хребця).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Запорізька обласна травматологічна МСЕК проводить огляд хворих з різними видами травм опорно-рухового апарату, в тому числі з травмами тазу та їх наслідками. За її даними, кількість хворих після переломів кісток тазу за 2014–2018 роки становить 44 особи. Розподіл по рокам, осіб, які визнані особами з інвалідністю висвітлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів, які визнані особами з інвалідністю після переломів кісток тазу за даними Запорізької обласної травматологічної МСЕК за 2014–2018 роки

Код за МКХ – 10																
роки	2014			2015			2016			2017			2018			2014–2018
групи	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
S32	Перв.інвалідів			3	1	1	3	1	4	3			3	2	2	6
	Переоглянутих			1	2		3		1	2			1	2	1	
	Всього	4			10			11			4			13		

Проведений аналіз матеріалу, згідно з таблицею 1, виявив загальні тенденції неухильного зростання кількості виходу хворих з травмою тазу на інвалідність, що підтверджує світову статистику. Незважаючи на активне впровадження хірургічного лікування переломів кісток тазу у сполученні з іншими полісегментарними ушкодженнями, тенденція однак не має схильності до зменшення.

Особливе місце має пошкодження вертлюгової западини, та як наслідок, розвиток коксартрозу, що призводить до різкого обмеження функціонування кульшового суглобу. Найбільш ефективним методом лікування коксартрозу є ендопротезування, що згідно галузевих наста-

нов, відповідає III групі інвалідності. За період 2016–2019 роки на базі КНП «ЗМЛЕМД» ЗМР та КНП «МЛ № 9» ЗМР було прооперовано 28 пацієнтів з переломами ділянки вертлюгової западини, з них в результаті розвитку артрозу кульшового суглобу було проведено ендопротезування у 3 випадках (10,7%). Навіть контузійне пошкодження головки стегнової кістки у віддаленому періоді після травми сприяє до розвитку артрозу, навіть у молодих пацієнтів віком до 30 років у двох випадках (7,1%).

## ОБГОВОРЕННЯ

Згідно даних багатьох зарубіжних досліджень

є істотне збільшення кількості постраждалих із пошкодженнями кісток тазу – зростання досягає 11% за 5 років, при помітному збільшенні процентного співвідношення важких ушкоджень тазу – на 24% за той же період [14]. При цьому майже 70% хворих – це чоловіки працездатного віку (від 20 до 50 років), що робить їх лікування не тільки суто медичною, а й соціальною проблемою. Число інвалідів після множинних та поєднаних переломів досягає 33%, що в 3 рази вище, ніж при ізольованих переломах. Відповідно збільшилась і кількість пошкоджень вертлюжної западини: якщо на початку ХХ століття повідомлялося про поодинокі випадки, то в останнє десятиліття питома вага їх серед переломів тазу досягає 16,9% [15]. За даними фахівців ушкодження тазу посідають третє місце серед причин смерті після ушкоджень голови і грудної клітини [16].

В літературі зустрічається поняття «комплексної травми тазу», при якій, окрім кісток пошкоджуються м'які тканини зовні і всередині тазового кільця. Зазвичай з боку промежини ушкоджуються шкіра, фасції, зв'язки, кишечник, уrogenітальні органи, магістральні судини і нерви. Шок при такій травмі тазу відзначається у 46–90% постраждалих, при цьому летальність становить 23,2–46,3% [17, 18]. Незадовільні результати лікування важких пацієнтів із травмою тазу в лікувальних медичних установах пояснюються цілою низкою причин. У числі провідних, виступає недостатній обсяг медичної допомоги в ранньому періоді після травми і, як наслідок, спостерігається загибель хворих або розвиток ранніх посттравматичних ускладнень. Інша причина негативних результатів полягає в своєчасно не усунених зміщеннях кісткових уламків тазового кільця, що призводить до деформації тазу, розвитку дегенеративно-дистрофічних процесів в кульшових суглобах, вторинних функціональних порушень статичної та динаміки. Первинна інвалідизація при важких ушкодженнях тазу становить в середньому 14%, а у постраждалих із комбінацією ушкоджень тазу та вертлюжної западини повна соціальна реабілітація досягається не більше, ніж в половині випадків [19].

Існує багато шкал для оцінки тяжкості отриманих ушкоджень і ступеня тяжкості стану пацієнта. Однак всі вони не позбавлені недоліків, до яких відносяться складність використання, недостатня інформативність, суб'єктивність оцінки, неврахування синдрому взаємного обтяження і супутніх захворювань.

Загальноновизнаними в світі шкалами оцінки тяжкості отриманих ушкоджень є AIS, ISS, NISS, PTS. Ці шкали актуальні на момент надходження хворого, їх показник має значення у виборі первинної тактики лікування [20].

З метою динамічної об'єктивної оцінки тяж-

кості стану потерпілого О.М. Блаженко була запропонована шкала відносної стабілізації стану. Суть методу полягає в оцінюванні 8 параметрів крові та гемодинаміки з їх подальшою бальною оцінкою. Відхилення кожного параметра оцінюється від 0 до 4 балів як в більшу, так і в меншу сторону. Якщо загальний бал  $\leq 5$ , то стан пацієнта оцінюється як відносно стабільний і можна виконувати термінові оперативні втручання [21]. Дана шкала є об'єктивним і зручним методом оцінки стану пацієнта в гострому періоді політравми, тобто до 48 годин, але дана шкала не враховує ряд факторів, що впливають на терміни стабілізації стану в більш пізньому періоді.

Терміни лікування таких пацієнтів в стаціонарі тривалі, іноді до 4 міс. Відомо, що при 20-добовому перебуванні в ліжку у здорових молодих людей зменшується обсяг можливої роботи на велоергометрі на 26%, а після 62-добового експерименту – на 43,4%. Зменшується і тривалість роботи відповідно на 21 і 32,4%. В результаті 2-місячного обмеження рухів станова сила м'язів і витривалість до короткочасних статичних навантажень у цих осіб знижується до 76–88% від вихідної, а витривалість до короткочасних динамічних навантажень зберігається [22].

Тривалість іммобілізації пацієнтів, середня тривалість реабілітації і непрацездатності при переломі кісток тазу представлена в таблиці 2 [33].

Частота незадовільних результатів лікування пацієнтів із ушкодженнями тазу навіть в спеціалізованих травматологічних відділеннях досягає 15–20% і не має суттєвої тенденції до зниження [23]. Неусунуті деформації тазу сприяють стійкій інвалідизації більше 65% постраждалих. Незадовільні результати лікування постраждалих з травмою тазу пояснюються рядом причин. У числі основних – необґрунтована відмова від хірургічної стабілізації кісток тазу зовнішніми фіксаторами. Інша причина поганих результатів полягає в своєчасно не усунутих зміщеннях кісткових уламків і зчленувань тазового кільця, що призводить до деформацій тазу, розвитку дегенеративно-дистрофічних процесів в кульшових суглобах, вторинних функціональних порушень статичної та динаміки [24].

Метою лікування крім зупинки кровотечі є відновлення тазового кільця в якості передумови успішного функціонального лікування потерпілого. Необхідні лікувальні процедури визначають після оцінки ступеня тяжкості ушкодження з урахуванням анамнезу, результатів клініко-інструментального обстеження, класифікації пошкоджень і стану кровообігу. Поєднані позатазові пошкодження посилюють шоковий стан. Навіть при оптимальних умовах на місці події, при транспортуванні та в спеціалізованому центрі смертність від поєднаних складних пошкоджень тазу становить не менше третини випадків [25].

**Тривалість іммобілізації пацієнтів, середня тривалість реабілітації  
і непрацездатності при переломі кісток тазу**

Локалізація травми тазу і способи лікування	Строки іммобілізації, тижні			Строки реабілітації, тижні	Строки непрацездатності, тижні	
	При постійній іммобілізації	При непостійній іммобілізації	Загальний строк		Не фізична праця	Фізична праця
<b>Перша група</b>						
Консервативний	4	–	4	2–4	6	8
Оперативний	4	–	4	2–4	6	8
<b>Друга група</b>						
Консервативний	6	–	6	1–2	7	8
Оперативний	6	–	6	1–2	7	8
<b>Третя група</b>						
Розрив лонного зчленування						
Консервативний	8	–	8	2–4	10	12
Оперативний	8	–	8	2–4	10	12
Типу «метелик»						
Консервативний	8–10	–	8–10	2–4	10	12
Оперативний	8	–	8	2–4	10	12
Односторонній вертикальний перелом						
Консервативний	10	–	10	4–10	14	20
Оперативний	10	–	10	4–10	14	20
Двосторонній вертикальний перелом						
Консервативний	10	–	10	6–10	16	20
Оперативний	10	–	10	6–10	16	20
<b>Четверта група</b>						
Дах вертлюжної западини						
Консервативний	6–8		6–8	2–6	8	12
Оперативний	6	1–4	6–10	4–6	10	12
Дно вертлюжної западини						
Консервативний	5–8	1–2	6–10	7–11	12	16
Оперативний	5–8	1–2	6–10	7–11	12	16
Центральний вивих						
Консервативний	10	6–14	16–24	4–12	20	28 і більше
Оперативний	6	18	24	8	24	32

Консервативне лікування полягає у створенні потерпілому спокою на жорсткому ліжку і спеціальному укладанні хворого, що забезпечує розслаблення м'язів, що призводить до зміщення уламків. Найбільшого поширення набуло положення потерпілого на спині з дещо зігнутими і розведеними ногами («поза жаби»), запропоноване М.М. Волковичем [26]. Для більшого розслаблення м'язів, що прикріплюються до тазових кісток, Г.Д. Нікітін і Е.Г. Грязнухін

(1983) запропонували використовувати шини Белера. На підставі електроміографічних досліджень А.А. Травкін отримав оптимальні параметри укладки хворого: в положенні зовнішньої ротації 45°, згинання нижніх кінцівок в кульшових суглобах під кутом 35–40°, колінних – 125–135°, при відведенні 5–10°. Додатково він радив підняти головний кінець ліжка до 35–40° [27].

В даний час консервативне лікування положенням проводять в переважній більшості



постраждалим зі стабільними (відривними, ізольованими, крайовими) переломами, без порушення цілісності тазового кільця. Призначають таким постраждалим знеболюючі засоби і спокій до стихання больового синдрому.

Консервативна допомога при переломах типу «відкрита книга» (ротаційно нестабільне ушкодження) полягає в застосуванні різних стягуючих гамаків, спеціальних тазових пов'язок з гіпсу, термопластичних, синтетичних армованих матеріалів. Лікування триває в середньому 10–12 тижнів [28].

На думку більшості дослідників, консервативне лікування нестабільних переломів тазу в даний час вже не можна вважати методом вибору [29]. Основними недоліками консервативного лікування є: відсутність протишокового ефекту, неможливість ранньої стабілізації тазового кільця і мобілізації потерпілого хоча б у ліжку, що принципово важливо при політравмі, недосяжність точної репозиції відламків і оптимальних умов для їх консолідації, тривалість постільного режиму і стаціонарного лікування, багаторазове збільшення ризику розвитку гіпостатичних ускладнень, висока частота незадовільних результатів. Проте в багатьох країнах до теперішнього часу у стаціонарах постраждалих з пошкодженням тазу лікують консервативно, а прогресивні оперативні методи застосовують лише у великих лікувальних і наукових центрах.

Переважає більшість сучасних досліджень вказують на, що в даний час золотим стандартом невідкладного лікування пошкодження тазового кільця в поєднанні з полісегментарними ушкодженнями є рання хірургічна стабілізація. Методи оперативного лікування травм тазу ділять на дві групи: застосування зовнішньої фіксації (спицеві, стрижневі, спицево-стрижневі апарати) і погрузний остеосинтез. Обидва методи мають своїх прихильників і противників, свої переваги і недоліки [30]. Будь-який вид остеосинтезу повинен мати чіткі показання, протипоказання до застосування. На вибір методу і способу лікування впливають наявні та прогнозовані ускладнення і труднощі, такі, як невиявлена нестабільність задніх відділів тазу, небезпека ятрогенного пошкодження судин і нервів, інфікування.

Різними авторами розроблені показання до внутрішнього (відкритого, закритого і напіввідкритого) остеосинтезу тазу [31]. До них відносяться: збереження значного зсуву відламків після зовнішньої фіксації, повний розрив всіх зв'язок заднього півкільця (повний вивих клубової кістки), значне зміщені при переломі Мальгена і його типу, множинні поліфокальні зміщені переломи тазового кільця і їх поєднання з переломами вертлюгової западини, відкриті значно або помірно зміщені пошкодження, а також значні зсуви в передньому напівкільці або в іншій ділянці при лапаротомії, неправильно зрощені

переломи або несправжні суглоби з порушенням функції тазу, здавлення нервових стовбурів.

Важливість і необхідність раннього остеосинтезу тазу, особливо вертлюгової западини, і недопущення відкладання його на пізніший термін підтвердили отримані різними авторами результати оперативного лікування застарілих і неправильно зрощених переломів кульшової западини, проведені в межах з 21-го по 120-й день після травми в передових клініках. Хороші і задовільні результати досягнуті ними в 74% випадків, погані – в 26%; аваскулярний некроз голівки стегна і вертлюжної западини відзначені в 14%; гетеротопічна осифікація без проведеної профілактики – в 30%; неврологічні ускладнення – в 9,6% [32].

До ускладнень переломів кісток тазу відносяться тромбози і емболії, нагноєння тазової клітковини, гематоми і сіроми, порушення чутливості та рухів в нижніх кінцівках, порушення функцій тазових органів (порушення ерекції, труднощі сечовипускання і дефекації). Відсутність належної репозиції веде до неправильної консолідації переломів з деформацією тазового кільця, що може обумовлювати стійкі болі, порушення ходи, акушерські проблеми під час вагітності та пологів у жінок [34].

Показовими є дані порівняння результатів консервативного і оперативного лікування пошкодження тазу [35]. При консервативному лікуванні: летальність склала 19%, хороші результати досягнуті в 42%, задовільні в 38%. При оперативному лікуванні: летальність – 8,6%, хороші результати – 67,2%, задовільні – 24,2%.

Неповна репозиція уламків або недостатнє анатомічне відновлення основних відділів тазу призводить до поганих функціональних результатів лікування. У цю групу відносять неповне вправлення вивиху половини тазу, неусунення підвивиху стегна. Відсутність систематичного рентгенівського контролю в процесі лікування хворих з переломами тазу може служити причиною невиявленого вторинного зміщення уламків.

Відмова від оперативного лікування при переломовивихах задньо-верхнього краю вертлюгової западини з поворотом фрагменту і вивихом стегна та іншими переломами тазових кісток, що важко вправляються і погано утримуються, є вкрай небезпечною. В таких випадках усунути зміщення консервативними методами неможливо і відмова від оперативного лікування тягне за собою неправильне зрощення перелому та інвалідність. При занадто ранньому осьовому навантаженні, особливо при переломах кульшової западини, відбувається додаткова травматизація пошкодженого хряща. Це призводить до звуження суглобової щілини кульшового суглобу, утворення узур на суглобовому хрящі, кісткових шипів, що викликає постійного подразнення нервових закінчень, і проявляється болями та зна-

чним обмеженням амплітуди рухів [36].

Згідно з літературними даними неправильне зрощення кісток тазу в основному обумовлено дефектами діагностики, відсутністю або недостатнім використанням методів рентгендіагностики, дефектами репозиції, тобто помилками, допущеними на різних етапах лікування хворого. Крім того, воно залежить від характеру внутрішньо-суглобового ушкодження і від особливостей реакції організму на травму. Одним із тяжких ускладнень є деформуючий артроз, який часто закінчується фіброзним анкілозом кульшового суглобу в неправильному положенні нижньої кінцівки на стороні пошкодженої вертлюгової западини і бічної маси крижів [37].

Порівняльний аналіз літературних даних результатів дослідження в основній і контрольній групах показав, що раннє застосування лікувальної фізкультури в режимі прогресивно зростаючого навантаження в поєднанні з процедурами електроміонейростимуляції і механотерапії у хворих із нестабільними переломами тазу дозволяє прискорити терміни переведення хворих на розширений режим активності і знизити тривалість госпітального етапу реабілітації в 1,3 рази порівняно з таким в контрольній групі [38].

Когортою наступних авторів (Я.М. Анкін із співавторами) був проведений аналіз лікування 406 постраждалих із нестабільними пошкодженнями тазу при політравмі, які перебували на стаціонарному лікуванні з 2000 по 2014 роки: з них основна група дослідження – 137 (33,74%) пацієнтів, контрольна – 269 (66,26%). Летальність відповідно склала 44,53 і 69,9%. У постраждалих основної групи проводилася диференційована хірургічна тактика лікування на основі оцінки тяжкості травми, прогнозу клінічного перебігу травматичної хвороби. У гострому періоді травми (1–2-а доба) зовнішня фіксація тазу при надходженні до стаціонару була виконана у 72 (52,55%) постраждалих основної групи і лише у 62 (23,05%) – контрольної. Статистично достовірно встановлено, що внутрішній метало-остеосинтез, проведений на 4–21-у добу

після травми був найбільш ефективним по функціональним результатам [39].

## ВИСНОВКИ

Таким чином, аналізуючи дані літератури, можна зробити висновок про те, що до теперішнього часу не вироблено єдиного підходу до питань тактики лікування пошкоджень тазу в поєднанні з полісегментарними ушкодженнями в залежності від характеру політравми. Численні рекомендації і тактичні прийоми базуються на характері ушкодження тазу, але часто не враховують специфіку поєднаної травми та її провідне пошкодження, яке обумовлює тяжкість стану потерпілого. Не завжди приймається за основу сама тяжкість стану як головний критерій можливого і необхідного обстеження і складання схеми лікування потерпілого. Також немає єдиної думки про оптимальні терміни, способи і обсяг лікування пошкоджень тазу в гострому періоді важкої поєднаної травми. При всьому різноманітті можливих варіантів оперативного лікування важких тазових та позатазових ушкоджень, принцип одномоментного лікування одразу усіх пошкоджень не завжди призводить до кращих результатів. Тільки лікування за принципом «Damage control» може сприяти поліпшенню результатів лікування. При цьому на практиці все ще поширена необгрунтована відмова від додаткових діагностичних маніпуляцій і методів оперативної стабілізації тазу. Причинами невиправданого скорочення обсягу діагностичних процедур і лікувальних заходів, необхідних в терміновому порядку, є невикористання в практичній діяльності об'єктивних критеріїв тяжкості стану постраждалих. Також потребують удосконалення окремі методики травматологічної допомоги, спрямовані на зниження їх травматичності, а також профілактичні заходи розвитку загальних і місцевих ускладнень у постраждалих з поєднаною травмою тазу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Анкин, Л. Н. Повреждение таза и переломы вертлужной впадины / Л. Н. Анкин, Н. Л. Анкин. – Киев : Украина, 2008. 216 с.
2. Pelvic fractures. Part 1. Evaluation, classification, and resuscitation / J.R. Langford, A.R. Burgess, F.A. Liporace, G.J. Haidukewych // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2013. – Vol.21, № 8. P. 448–457.
3. Changes in epidemiology and treatment of pelvic ring fractures in Germany: an analysis on data of German Pelvic Multicenter Study Groups I and III (DGU/AO) / G. Tosounidis, J.H. Holstein, U. Culemann [et al.] // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech. – 2010. – Vol.77, № 6. P. 450–456.
4. Flint, L. Pelvic fracture: the last 50 years / L. Flint, H.G. Cryer // J. Trauma. – 2010. Vol. 69, № 3. P. 483–488.
5. Farid, Y.R. Cerclage wire-plate composite for fixation of quadrilateral plate fractures of the acetabulum: a checkrein and pulley technique / Y.R. Farid // J. Orthop. Trauma. – 2010. – Vol.24, № 5. P. 323–328.
6. Predictors of mortality following severe pelvic ring fracture: results of a population-based study / B.J. Gabbe, R. de Steiger, M. Esser

[et al.]/Injury.– 2011. Vol.42, № 10. P.985–991.

7. Predictors of early outcome in unstable pelvic fractures/R.K. Sen, N.R. Gopinathan, T. Tamuk [et al.]/Chin. J. Traumatol.– 2013. Vol. 16, № 2. P. 94–98.

8. Доржиев, Ч. С. Лечение нестабильных переломов таза и их последствий методом наружной фиксации : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.22/Доржиев Чингис Саянович. – М., 2008. – 24 с.

9. Универсальная классификация переломов: информационное сообщение/Фонд Мориса Мюллера и Центр документации АО/ASIF. – Берн, 1996. С. 11–12.

10. Pelvic fractures. Part 2. Contemporary indications and techniques for definitive surgical management/J.R. Langford, A.R. Burgess, F.A. Liporace, G.J. Haidukewych//J. Am. Acad. Orthop. Surg.– 2013. Vol.21, № 8. P.458–468.

11. Denis, F. Sacral fractures: an important problem. Retrospective analysis of 236 cases/F. Denis, S. Davis, T. Comfort//Clin. Orthop.– 1988. Vol. 227. P. 67–81.

12. Letournel, E. Fractures of the Acetabulum/E. Letournel, R. Judet.–2nd eds.– New York: Springer-Verlag, 1993. P.17–34.

13. Starp, J. A. Fracture of pelvic ring/J. A. Starp//W. R. Bucholz, C. M. Court Brown, J. D. Heckman. Rockwood and Green's fracture in adults. – 7-th ed. – Philadelphia: Wolter Kluwer, Lippincott William and Wilkins, 2010. – P. 1415– 1459.

14. Sen, R. K. Outcome analysis of pelvic ring fractures/R. K. Sen, L. A. Veerappa//Indian Journal of Orthopaedics. – 2010. Vol. 44. P. 79–83.

15. The impact of open reduction internal fixation on acute pain management in unstable pelvic ring injuries/D.P. Barei, B.L. Shafer, D.M. Beingessner [et al.]/J. Trauma.– 2010. Vol. 68, № 4. P. 949–953.

16. Vallier, H.A. Pregnancy outcomes after pelvic ring injury / H.A. Vallier, B.A. Cureton, D. Schubeck//J. Orthop. Trauma.– 2011.– Vol. 26, № 5. P. 302–307.

17. Genitourinary injuries in pelvic fracture morbidity and mortality using the National Trauma Data Bank/M.A. Bjurlin, R.J. Fantus, M.M. Mellett, S.M. Goble//J. Trauma.– 2009. Vol. 67, № 5. P. 1033–1039.

18. Hemodynamically unstable pelvic fracture management by advanced trauma life support guidelines results in high mortality/Z. Hou, W.R. Smith, K.A. Strohecker [et al.]/Orthopedics.– 2012.– Vol.35, № 3. P. 319–324.

19. Early definitive stabilization of unstable pelvis and acetabulum fractures reduces morbidity/H.A. Vallier, B.A. Cureton, C. Ekstein [et al.]/J. Trauma.– 2010.– Vol.69, № 3. P. 677–684.

20. Файн, А. М. Диагностика и лечение тяжелых переломов костей таза у пострадавших с сочетанной и множественной травмой: дис. д-ра мед. наук : 14.01.15 / Файн Алексей Максимович. – М., 2017. 238 с.

21. Блаженко, А. Н. Обоснование лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пострадавшим в остром периоде политравмы в многопрофильном стационаре: дис. д-ра мед. наук: 14.01.15/Блаженко Александр Николаевич. – М., 2012. – 304 с.

22. What are the patterns of injury and displacement seen in lateral compression of pelvic fractures? / M. J. Weaver, W. Bruinsma, E. Toney, E. Dafford, M. S. Vrahas//Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2012. Vol. 470. P. 2104–2110.

23. World Health Organization. Global status report on road safety 2015 / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2015. – 323 p.

24. The impact of BMI on polytrauma outcome/ M. Hoffmann, R. Lefering, M. Gruber-Rathmann, J. M. Rueger, W. Lehmann//Injury. – 2012. Vol. 43, № 2. P. 184–188.

25. Соколов, В. А. Дорожно-транспортные травмы/В. А. Соколов. – М. : ГОЭТАР – Медиа, 2009.– 176 с.

26. Анкин, Л. Н. Проблема улучшения лечения повреждений таза/Л. Н. Анкин//Ортопедия, травматология, протезирование. – 2009. – № 2. – С. 96–101.

27. Закрытый перкутанный остеосинтез переломов вертлужной впадины: медицинская технология/ФГУ ЦНИИ травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – М., 2009. – 16 с.

28. A comprehensive analysis with minimum 1-Year follow-up of vertically unstable transforaminal sacral fractures with triangular osteosynthesis/C. Sagi, U. Militano, T. Caron, E. Lindvall//J. Orthop. Trauma.– 2009. Vol. 23. P. 313–321.

29. Чрезвертлужные переломы таза при множественной и сочетанной травме по материалам регионального травматологического центра первого уровня при УГКБ 21/В. В. Никитин, С. А. Исламов, И. В. Соколова, А. А. Файзуллин//Современное искусство медицины. – 2013.– № 2–3. С. 34–36.

30. The effect of pelvic fracture on mortality after trauma: an analysis of 63,000 trauma patients/A.K. Sathy, A.J. Starr, W.R. Smith

[et al.]/J. Bone Joint Surg. Am.– 2009. Vol. 91, № 12.– P. 2803–2810.

31. Lefaiivre, K. A modified anterior exposure to the acetabulum for treatment of difficult anterior acetabular fractures/К. Lefaiivre, A. Starr, C. Reinert // J. Orthop. Trauma.– 2009. Vol. 23. P.370–378.

32. Das auferlegen der zangenbecken oberhalb die vertiefungen/К. Frosch, S. Hingelbaum, K. Dresing [et al.]/Unfallchirurg.– 2007.– Bd. 110.– S. 521–527.

33. Травматология : национальное руководство/под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 808 с.

34. Borg, T. Quality of life in patients operated for pelvic fractures caused by suicide attempt by jumping/T. Borg, M. Holstad, S. Larsson//Scand. J. Surg.– 2010. Vol. 99, № 3.– P.180–186.

35. Никольский, А. В. Лечение сочетанной травмы таза и урогенитального тракта/А. В. Никольский, С. А. Ушаков, С. Ю. Лукин//Актуальные вопросы травматологии.

Достижения. Перспективы: материалы I науч-практ. конф. (Москва, 26 февраля 2013 г.). – М., 2013.– С. 134– 136.

36. Chronic pain and disability after pelvic and acetabular fractures-assessment with the mainz pain staging system/Н.Ж. Gerbershagen, O. Dagtekin, J. Isenberg [et al.]/J. Trauma.– 2010. Vol. 68. P.159–165.

37. Черкес-Заде, Д. И. Лечение повреждений таза и их последствий/Д. И. Черкес-Заде. – М.: Медицина, 2006. С. 18, 22–30.

38. Щёткин В.А., Чернышев А.С., Иванов П.А. Методика ранней реабилитации у пациентов с повреждением тазового кольца//Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 4. С. 13–16.

39. Прогнозована тактика хірургічного лікування нестабільних ушкоджень таза при політравмі/М. Л. Анкін, Я. Л. Заруцький, В. В. Бурлука, В. М. Дорош, О. В. Пастушков, В. А. Яловенко, О. Я. Мусенко//Одеський медичний журнал. – 2017. № 3. С. 78–82.

*Стаття надійшла до редакції 01.11.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.4](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.4)**Л. А. Василевська**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна**L. A. Vasylevska**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ БЕШИХИ

### Surgical treatment of complicated forms of erysipelas

#### Резюме

**Мета.** З'ясувати частоту ускладнених форм бешихи серед загальної популяції захворювання та визначити основні напрямки щодо їх хірургічного лікування

**Матеріали і методи.** Ретроспективно і проспективно проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарні № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 роки.

**Результати.** Встановлено, що найбільш частіше місцевий осередок локалізувався на верхніх та нижніх кінцівках. У комплексному лікуванні хворих з хірургічними формами бешихи головне місце належить антибіотикотерапії (АБТ) та ранній хірургічній обробці зони патологічного процесу. Визначення прокальцитоніну у сироватці крові дає можливість оцінити прогресування запального процесу та є чутливим тестом на ефективність проведеного лікування.

**Висновки.** Частота ускладнених форм бешихи, які потребували хірургічного втручання, серед загальної популяції захворювання склала 78,9%. Найбільш об'ємного хірургічного втручання потребують пацієнти при циркулярному бешиховому ураженні, коли потрібно проводити розтин в межах зони запалення поздовжніми і поперечними хвилеподібними розтинами на всьому протязі патологічного вогнища. Визначення прокальцитоніну у сироватці крові дає можливість оцінити прогресування процесу та є чутливим тестом на ефективність проведеного лікування.

**Ключові слова:** хірургічні форми бешихи, прокальцитонін.

#### Abstract

**Purpose of the study.** The goal of the article is to find out the frequency of complicated forms of erysipelas among the general population of the disease and to determine the main directions for their surgical treatment.

**Materials and methods.** 114 case histories of patients who were hospitalized in the center of purulent-septic surgery of the Non-profit municipal enterprise "City Hospital № 3" in Zaporozhye for the period 2019–2020 were analyzed retrospectively and prospectively.

**Results.** It was found that most often the focus was localized on the upper and lower extremities. In the complex treatment of patients with surgical forms of erysipelas, the main place belongs to antibiotic therapy (ABT) and early surgical treatment of the area of the pathological process. Determination of the level of procalcitonin in blood serum makes it possible to assess the progression of the inflammatory process and is a sensitive test for the effectiveness of treatment.

**Conclusions.** The incidence of complicated forms of erysipelas requiring surgery in the general population was 78,9%. Patients with circular erysipelas need the most extensive surgery, when it is necessary to perform an autopsy within the area of inflammation with longitudinal and transverse wavy autopsies throughout the pathological focus. Determination of the level of procalcitonin in blood serum makes it possible to assess the progress of the process and is a sensitive test for the effectiveness of treatment.

**Keywords:** surgical forms of erysipelas, procalcitonin.

## ВСТУП

Протягом останніх років відзначається значний зріст інфекцій обумовлених В-гемолітичним стрептококом групи А. Найбільш тяжкий перебіг хвороби спостерігається при деструктивних формах бешихи. По вибірковим даним середня захворюваність бешихою в країнах Європи складає 4,3 на 10000 дорослого населення.

У структурі захворюваності відзначається тенденція до збільшення кількості пацієнтів молодого і середнього віку. Більш ніж у 60% бешиху переносять у віці 40 років та старше, хворіють переважно жінки [2].

Останнім часом все гостріше постають проблеми гнійної інтоксикації організму, інфекційно-алергічних проявів захворювання, а також збільшення ускладнених форм бешихи та її рецидивів [3].

Все частіше спостерігається зміна клінічної симптоматики та перебігу захворювання з розвитком тяжких ускладнень та сепсису. В структурі пацієнтів з гнійно-некротичними ускладненнями, які потребують хірургічного втручання, це хворі з ускладненими формами бешихи, які складають від 6,7 до 21%.

Слід зазначити, що бешиха погіршує перебіг супутніх захворювань і часто розвивається на тлі метаболічного синдрому, серцево-судинної патології, хронічної лімфовенозної недостатності нижніх кінцівок різного генезу, мікозу стоп і нігтів, дерматозів та інших захворювань [6].

Клінічна картина бешихи характеризується розвитком гнійно-некротичних ускладнень у вигляді абсцесів, флегмон, гнійного фасциїту, схильністю до частих рецидивів (25–30%), що часто призводить до важкого перебігу захворювання і нерідко до інвалідизації пацієнтів [5].

Використання традиційних загальноприйнятих хірургічних методів лікування не завжди призводить до бажаних результатів. Незважаючи на безліч способів хірургічного лікування ускладнених форм бешихи проблема не втрачає своєї актуальності в силу зниження ефективності застосовуваних препаратів, резистентності мікроорганізмів до проведеної терапії, зниження імунологічної і загальної реактивності організму пацієнтів [4].

Таким чином, проблема лікування хірургічних форм бешихи далека від свого рішення та залишається актуальною.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

З'ясувати частоту ускладнених форм бешихи серед загальної популяції захворювання та визначити основні напрямки щодо їх хірургічного лікування.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретроспективно та проспективно проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарні № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 роки.

У всіх хворих при госпіталізації була діагностована бешиха, за формами: еритематозна – 24 (21,0%), бульозна – 28 (24,6%), флегмонозна форма – 48 (42,1%), некротична – 14 (12,3%). Рецидивних випадків захворювання відмічено у 21 пацієнтів. З них: при еритематозній формі – 4 (16,7%), при бульозній – 5 (17,9%), флегмонозній – 9 (18,7%), некротичній – 3 (21,4%).

У гендерному відношенні: чоловіків – 47 (41,2%), жінок – 67 (58,8%). Вік пацієнтів склав  $62,1 \pm 2,6$  років. Верифікацію діагнозу проводили на підставі клініко-анамнестичних даних згідно класифікації В.Л Черкасова (1986) [5].

Серед госпіталізованих хворі середнього віку склали (38,2%), похилого віку (32,7%). Якщо серед чоловіків це захворювання спостерігалось переважно у молодому та середньому віці – (49,2%), то у жінок – у середньому (74%) та похилому віці – (26%).

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

Якісний склад мікрофлори і чутливість виділених культур до антибіотиків визначали на автоматичних мікробіологічних аналізаторах «Vitek-2» та «BaCT/ALERT» (Франція). Сучасні автоматичні методи дослідження засівів ранового осередку дозволяють зафіксувати зріст мікроорганізмів протягом 6–8 годин, що дозволяє вже через 24–48 годин отримати точну ідентифікацію збудника.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного пакету «Statgraphics Plusfor Windows 7.0».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що найбільш частіше місцевий осередок локалізувався на верхніх та нижніх кінцівках.

Найчастішими клінічними проявами інтоксикації при бульозній та флегмонозній формах бешихи були: загальна слабкість, гіпертермія, м'язові болі. При некротичній формі бешихи у хворих спостерігалися ознаки важкої інтоксикації з нудотою, блювотою та сплутаністю свідомості.

Значна частка хворих (52%) з бешихою надходило до стаціонару у віддалені терміни від початку хвороби. Це було обумовлено самолікуванням, тривалим амбулаторним лікуванням. Слід зауважити, що чим більше були терміни дошпи-

тального етапу, тим виразніші спостерігалися симптоми інтоксикації.

Хворі з бульозною формою бешихи в 42,9% випадків зверталися до стаціонару (або були направлені хірургом поліклініки) у 1–2 добу захворювання. Вочевидь, пацієнтів турбує та обставина, що на тлі гіперемії кінцівки з'являються пухирі і це їм здається незвичним.

При розвитку деструктивних форм захворювання больовий синдром дещо зменшується, але погіршується загальний стан. Деякі хворі сподіваються, що все минеться і до лікаря не поспішають і тільки явища загальної інтоксикації призводять їх звертатися за допомогою.

У комплексному лікуванні хворих бешихою головне місце належить антибіотикотерапії (АБТ) та ранній хірургічній обробці зони патологічного процесу. Дане твердження не поширюється лише на еритематозну форму бешихи, коли за допомогою місцевого та не хірургічного лікування вдається ліквідувати патологічний процес.

У хворих з бульозною формою бешихи хірургічне втручання складається з розтину бул з евакуацією патологічної рідини та дренажування.

При флегмонозній і некротичній формах бешихи хірургічне втручання повинно бути як більш раннім, так і максимально радикальним, та включати в себе широке розкриття осередку місцевої інфекції, видалення девіталізованих тканин, повноцінне дренажування.

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

Характер клінічного перебігу захворювання, в тому числі характер місцевого запального вогнища залежить від сукупності патогенетичних властивостей мікробів, формуючих мікробний пейзаж.

Пусковим фактором розвитку будь-якої форми бешихи є стрептокок групи А (*S. pyogenes*) в 58–68% випадків, групи С (*S. equisimilis*) – 14–25%, групи В (*S. agalactiae*) у 3–9%.

У даний час в якості високочутливого і специфічного маркера запалення, за допомогою якого можлива оцінка тяжкості стану хворого, розглядається прокальцитонін [1, 7]. У міру прогресування інфекції та поліорганної недостатності концентрація прокальцитоніну збільшується, що підтверджується кореляцією оцінки тяжкості стану та вразливості поліорганної дисфункції, яка характеризується за допомогою систем шкал APACHE II і SOFA [10].

Визначення показників прокальцитоніну у сироватці крові дає можливість оцінити прогресування і генералізацію процесу та є чутливим тестом на ефективність проведеного лікування. Це має важливе значення у виборі методів лікування, терміну та об'єму оперативного втручання [9, 11].

При надходженні у стаціонар КНП «Міська лікарня № 3» ЗМР на 1–2 добу всім пацієнтам з деструктивними формами бешихи проводилося визначення прокальцитоніну. Слід відзначити, що у хворих з еритематозною формою бешихи як на момент госпіталізації, так і в подальшому, підвищення рівня ПКТ не було. У хворих з флегмонозною формою тільки у 1 хворої відмічалось незначне підвищення рівня ПКТ у сироватці 1–1,5 нг/мл, проте на 3 добу рівень ПКТ нормалізувався.

Найбільш тяжким ускладненням стрептокової інфекції є некротична форма бешихи, яка характеризується тяжким перебігом захворювання, розвитком інфекційно-токсичного шоку, респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної недостатності та супроводжується до 80% летальністю. При лікуванні даної патології потрібно якомога раніше розпізнати початок розвитку сепсису та сучасно призначити необхідне лікування. У хворих із некротичною формою бешихи рівень прокальцитоніну у 10 пацієнтів склав – більш 2 нг/мл. Це дало нам підставу розглядати їх як хворих на сепсис. У динаміці дослідження рівень ПКТ у них залишався високим протягом 2 тижнів і лише при стабілізації загального стану та при клінічному одужанні він нормалізувався. Слід зазначити, що у цих хворих аналіз крові на гемокультуру був негативним. Померло 6 хворих, летальність склала 60,0%.

Основним у лікуванні ускладнених форм бешихи є хірургічне втручання, яке включає індивідуальний вибір способу в залежності від поширеності, характеру змін шкіри та підшкірної клітковини, загального стану пацієнта та направлена АБТ.

У нашій клініці ми дотримуємося щодо стриманою хірургічної тактики в лікуванні хворих такого профілю. На перший план виходить загальний стан хворого. У разі септичного шоку і нестабільної гемодинаміки проведення хірургічного втручання відкладається до стабілізації стану або наявності позитивної відповіді на інфузійну терапію. Цими ж принципами користуємося при виставленні показань до повторних санацій гнійних осередків, не визначаючи жорстких часових рамок. Крім того, в ході некретомії видаляємо лише нежиттєздатні тканини, широко розкриваючи затьоки. Активне місцеве лікування дозволяє контролювати рановий процес, вчасно виставляти показання до повторної некретомії. Тактика максимально можливого збереження життєздатних тканин в ході хірургічного втручання, використання по можливості

поздовжніх, а не циркулярних і хвилеподібних розтинів, дозволяють зменшити в кінцевому підсумку площу ран, і перешкоджає формуванню в подальшому поперечних рубців, що сприяють прогресуванню лімфостазу.

Клінічну ефективність лікування у хворих на хірургічні форми бешихи оцінювали на підставі місцевих проявів захворювання та даних ПКТ (при некротичній формі). Так, у хворих із некротичною формою бешихи після проведеного однократного хірургічного втручання спостерігався незначний рівень підвищення ПКТ більш ніж 2 нг/мл, при повторних некретоміях та санаціях гнійних осередків на 7–8 добу відбувалося його зниження, на 14–16 добу лікування рівень ПКТ, як правило, нормалізувався. Слід зазначити, що при цьому спостерігалась значна позитивна місцева динаміка.

Частота рецидивної форми бешихи серед досліджуваних хворих склала 18,4%.

Термін стаціонарного лікування хворих при бульозній формі склав  $10,2 \pm 1,7$  діб, хворі з флегмонозною формою перебували на лікуванні

протягом  $24,4 \pm 2,3$  діб, з некротичною формою – більш 1 місяця (залежало від дерматопластики). Таким чином, чим важче форма бешихи, тим триваліше терміни стаціонарного лікування та більші матеріальні витрати даної категорії хворих.

## ВИСНОВКИ

1. Частота ускладнених форм бешихи, які потребували хірургічного втручання, серед загальної популяції захворювання склала 78,9%.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Полякова АС, Бакрадзе ДМ, Иванов АВ и др. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16: 334–41.

2. Гопаца ГВ, Ермакова ЛА. Рожа: современное состояние проблемы. Научный альманах. 2016; 1–2: 364–6.

3. Гостищев ВК, Липатов КВ, Комарова ЕА. Стрептококковая инфекция в хирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 12: 14–7.

4. Витик АА, Шепель НП, Суханова НВ, Пыленко ЛН. Предикторы развития сепсиса и септического шока. Вестник интенсивной терапии. 2017; 3: 63–8.

5. Черкасов ВЛ, Матковский ВС, Иванов АИ. Рожа. Л.: Медицина; 1986. 200 с.

6. Falconeet Met al. Acute bacterial skin and skin structure infection sininternal medicine wards: old and new drugs. Internaland Emergency

Medicine. 2016; 1 (5): 637–48.

7. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. Clin Infect Dis. 2011 Aug; 53 (4): 379–87.

8. BruunTet al. Early response in cellulitis: a prospective study of dynamics and predictors. Clinical Infectious Diseases. 2016; 63 (8): 1034–41.

9. De Jong JA, A van Oerset al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious Diseases. 2016; 7: 1–9.

10. Singer M et al. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801–10.

11. MilcentKet al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. JAMA Pediatr. 2016; 170 (1): 62–9.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2020



DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.5](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.5)

В. І. Русин, П. О. Болдіжар, Ф. В. Горленко, М. М. Лопіт

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»  
Ужгород, Україна

V. I. Rusin, P. O. Boldizhar, F. V. Gorlenko, M. M. Lopit

State University «Uzhhorod National University»  
Uzhhorod, Ukraine

## КІЛЬКІСНІ ПОКАЗНИКИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ШКІРИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

### Quantitative indicators of microcirculation of the skin of the lower extremities

#### Резюме

**Мета дослідження.** Вивчити кількісні показники мікроциркуляції та перфузії шкіри нижніх кінцівок з урахуванням ангиосомної теорії.

**Матеріали та методи.** Нами проведено вивчення мікроциркуляції шкіри нижніх кінцівок у 31 людини із урахуванням ангиосомного підходу без патології серцево-судинної системи на апараті Easy-LDI компанії AIMAGO SA (Швейцарія).

**Результати.** Нами встановлено, що найвищі показники перфузійних одиниць на стегні виявлені в басейні сідничної та затульної артерії, найнижчі показники – в басейні глибокої артерії стегна та підколінній артерії. На гоміліці найвищі показники мікроциркуляції виявлені в басейні задньо-великогомілкової артерії, найнижчі – на ступні.

Маючи такий об'єктивний кількісний показник перфузії легко визначити оклюзію артерій відповідних ангиосом, ділянок шкіри нижньої кінцівки та кількісно оцінювати результати проведеного лікування.

**Висновки.** Розпрацьовані показники перфузії шкіри ангиосом нижніх кінцівок в нормі можуть лягти, в основу діагностики ступеня стенозу магістральних артерій, слугувати показом до прямих та непрямих методів реваскуляризації при облітеруючих захворюваннях артерій нижніх кінцівок та кількісній оцінці безпосередніх та віддалених результатів проведеного лікування.

**Ключові слова:** Ангиосомна теорія, транскутанальне напруження кисню, індекс регіонарної перфузії, мікроциркуляція шкіри, реваскуляризації.

#### Abstract

**Purpose of the study.** To study the quantitative indicators of microcirculation and perfusion of the skin of the lower extremities, taking into account the angiosomal theory.

**Materials and methods.** We studied the microcirculation of the skin of the lower extremities in 31 people, taking into account the angiosomal approach without pathology of the cardiovascular system on the device Easy-LDI company AIMAGO SA (Switzerland).

**Results.** We found that the highest rates of perfusion units on the thigh were found in the pool of the sciatic and posterior arteries, the lowest – in the pool of the deep femoral artery and popliteal artery. On the shin, the highest rates of microcirculation are found in the pool of the posterior tibial artery, the lowest – on the foot.

Having such an objective quantitative perfusion index, it is easy to determine the occlusion of the arteries corresponding to the angiosomes, areas of the skin of the lower extremity and to quantify the results of the treatment.

**Conclusions.** The developed indicators of skin perfusion of angiosomes of the lower extremities can normally form the basis for diagnosing the degree of stenosis of the main arteries, serve as an indication for direct and indirect methods of revascularization in obliterating diseases of the arteries of the lower extremities and quantify immediate and long-term treatment.

**Keywords:** Angiosomal theory, transcutaneous oxygen tension, regional perfusion index, skin microcirculation, revascularization.

#### ВСТУП

Ангиосомна теорія була запропонована Taylor G.I.

у 1987 році та доповнена J.H.Palmer [1, 2, 3]. Вона передбачає концепцію, яка розділяє людське тіло на окремі трьохмірні ділянки тканин

від шкіри з підшкірною клітковиною, м'язами в глибину до кістки, які мають свої межі та кровопостачаються однією артерією. Таких ділянок, названих ангіосомами було виділено 40, їх вивчення проводилось шляхом введення в артерію оксиду свинця з різнокольоровими барвниками з наступною мікропрепаровкою [1, 2, 3, 4, 5]. В нормі кожна з ангіосом з'єднана з двома сусідніми через незначну кількість справжніх анастомозів, але значно частіше за рахунок неповноцінних анастомозів «choke vessels» [6, 7]. Вони як правило розташовані всередині одноіменних м'язевих тканин. Ця теорія була запропонована для потреб пластично-реконструктивної хірургії. Завдяки вивченню ангіосом тканини людського тіла, в тому числі шкіра були розділені на окремі ділянки з доволі чітко визначеними межами.

В той же час, за 33 роки свого існування ангіосомна теорія так і не вирвалася за рамки морфологічного підходу вивчення, що обмежило її використання тільки в реконструктивній хірургії для визначення меж лоскута шкіри.

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити кількісні показники мікроциркуляції та перфузії шкіри нижніх кінцівок з урахуванням ангіосомної теорії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено вивчення мікроциркуляції шкіри нижніх кінцівок у 31 людини із урахуванням ангіосомного підходу без патології серцево-судинної системи на апараті Easy-LDI компанії

AIMAGO SA (Швейцарія). Середній вік обстежених складав 23 років + (19 чоловіків та 10 жінок).

Принцип роботи прилада оснований на проникності лазерного опромінення (808 н.м.) в тканини безконтактно на відстані 20 см та глибину до 2 мм де воно відбивається від еритроцитів, які знаходяться в руслі, і від нерухомих структур тканин. Швидкісна камера отримує зображення зі швидкістю 20 000 кадрів в секунду з одночасно обстежуваної ділянки (7x7 см) 49 см<sup>2</sup> і дозволяє кількісно оцінити параметри мікроциркуляції в абсолютних та відносних перфузійних одиницях в масштабі реального часу. Проводилось безперервне моніторингування шкірної мікроциркуляції протягом 5–7 с. При обробці отриманого матеріалу числові показники перфузії в кожній конкретній точці у одного обстежуваного були представлені нами у вигляді мінімуму, максимуму, середнього і стандартного відхилення.

Транскутальне напруження кисню (tpO<sub>2</sub>) оцінювали на перфузіометрі TCM – 4000 TINA датської компанії Radiometer, для досягнення статистично достовірних результатів користувались не абсолютними значеннями, а відношенням отриманого значення в першому міжпальцевому проміжку досліджуваної нижньої кінцівки до такого в ділянці грудної клітки (рис.1). Норма напруження кисню для шкіри грудної клітки 85 мм рт. ст., для міжпальцевого проміжка 60 мм рт. ст. Отриманий показник двох величин назвали індексом регіональної перфузії (ІРП) [8].

В подальшому ІРП розраховували по відношенню значення перфузії в досліджуваній ангіосомі до такого в нормальній точці конкретного пацієнта (ліктьова ямка).



Рис. 1. Перфузіометр для черезшкірного вимірювання напруження O<sub>2</sub> TCM – 4000 TINA компанії Radiometer (Данія)

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На нижніх кінцівках вивчали шкірну перфузію ангіосоми сідничних артерій, передньої та задньої ділянки стегна у верхній, середній та нижній точках відповідно; ангіосому затульної артерії в двох точках; ангіосоми

поверхневої та глибокої артерії стегна на медіальній поверхні стегна в середній та нижній третині; ангіосоми підколінної артерії, ангіосоми малогомілкової, задньої великогомілкової та передньо-гомількової артерії в середній третині гомілки та в ділянці кісточок (рис. 2).

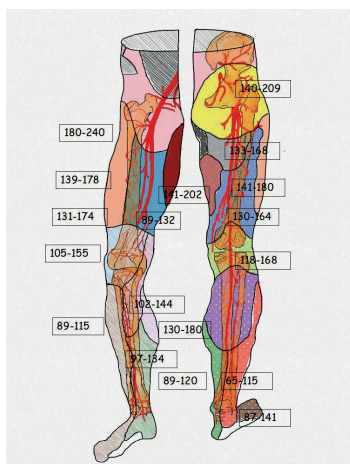


Рис. 2. Показники шкірної мікроциркуляції в різних ангіосомах нижньої кінцівки

Нами встановлено, що найвищі показники перфузійних одиниць на стегні виявлені в басейні сідничної та затульної артерії, найнижчі показники – в басейні глибокої артерії стегна та підколінній артерії.

На гомілці найвищі показники мікроциркуляції виявлені в басейні задньо-великогомілкової артерії, найнижчі – на ступні.

В судинній анатомії нижніх кінцівок виділяють наступні групи ангіосом стопи: а. медіальний п'ятковий (medial calcaneal), медіальний і латеральний підошовний (medial et lateral plantar) [9]. Артеріальні ангіосоми що відходять від а. tibialis posterior, кровопостачають всю підошовну поверхню п'яtkової ділянки і стопи; б. тильний ангіосом стопи (dorsalis pedis) відходить від а. tibialis anterior, кровопостачає тильну поверхню стопи, пальців і передньо-верхню поверхню кісточки; с. латеральний п'ятковий артеріальний (lateral calcaneal artery) ангіосом, який відходить від а. peronea

кровопостачаючи латеральну і підошовну частину п'яtkової ділянки, а також ангіосом передньої пронизної гілки від а. peronea і частково а. tibialis anterior; d. передньо-медіальний і латеральний кісточковий (antero-lateral et medial malleolar) ангіосоми від а. tibialis anterior і задньо-медіальний (postero-medial malleolar) кісточковий ангіосом від а. tibialis posterior [10]. На сьогоднішній день, залишається недостатньо вивченим взаємозв'язок ураженого атеросклерозом артеріального ангіосома з кровопостачанням ділянки стопи, а також особливості некробіотичних змін при оклюзії кількох ангіосом. Хоча некробіотичні зміни при критичній ішемії проявляються саме на стопі.

На стопі мікроциркуляцію визначають як правило на тилі стопи яка кровопостачання якої відбувається за рахунок тильною артерією стопи і по середині підошовної частини стопи за рахунок латеральною дугою підошовної артерії (рис. 3).

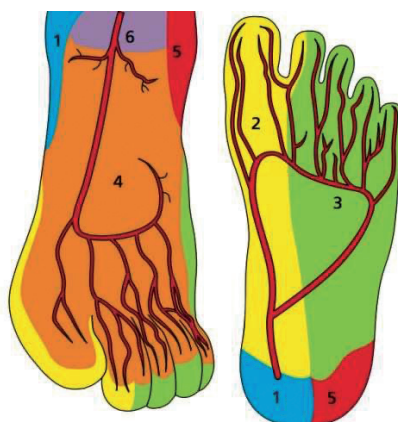


Рис. 3. Спрощена ілюстрація ангіосом стопи:

1. медіальний п'ятковий (medial calcaneal) ангіосом (the posterior tibial artery);
2. медіальний підошовний (the medial plantar artery) ангіосом (the posterior tibial artery);
3. латеральний підошовний (the lateral plantar artery) ангіосом (the posterior tibial artery);
4. тильний ангіосом стопи (the dorsalis pedis artery) (the anterior tibial artery angiosome);
5. латеральний п'ятковий артеріальний (the lateral calcaneal artery) ангіосом (the peroneal artery);
6. ангіосом передньої пронизної гілки малоогомілкової артерії (the anterior perforating branch artery) (the peroneal artery).

В практичній хірургії прийнято користуватись не показниками мікроциркуляції шкіри, яка є дуже варіабельною, а індексом регіонарної перфузії (табл. 1).

Таблиця 1

## ІРП шкіри ангіосом стегна, голілки та ступні

Сідничні артерії	Затульна артерія	Глибока артерія стегна
1,95 + 0,15	1,96 + 0,21	1,86 + 0,15
Передня великогомілкова артерія	Задня великогомілкова артерія	Малогомілкова артерія
1,5 + 0,14	1,85 + 0,20	1,7 + 0,15
Латеральна кісточка	Медіальна кісточка	Тил ступні
		Підшва ступні
1,4 + 0,31	1,3 + 0,04	1,4 + 0,16
		1,1 + 0,114

Різниця в перфузії шкіри залежить від багатьох факторів таких як: будова шкірного кровотоку, калібр магістральної артерії та ступінь її розгалудження, зовнішньої температури, ступеня навантаження та інші. Тому мікроциркуляція шкіри є надзвичайно варіабельним показником з значними коливаннями у одній і тій же людині при дослідженні в різні часові проміжки. У зв'язку з чим ми також сприйняли як догму, що контрольною точкою для ІРП вибрана ліктьова ямка, де плечова артерія розташована відразу під власною фасцією, а шар підшкірно жирової клітковини невеликий і наявні множинні коллатералі, а частота ураження магістрального русла верхніх кінцівок

достатньо низька [9]. На основі цього запропоновано користуватись (керуватись) не абсолютними значеннями мікроциркуляції шкіри, а відношенням значення перфузії в досліджуваній ангіосомі до такої в ліктьовій ямці. Це нівелює багато зовнішніх (температура, фізичне навантаження) та внутрішніх (гормональний фон, перерозподіл ОЦК) факторів впливаючих на природню варіабельність шкірного кровотоку (рис. 4).

Маючи такий об'єктивний кількісний показник перфузії легко визначити оклюзію артерій відповідних ангіосом, ділянок шкіри нижньої кінцівки та кількісно оцінювати результати проведеного лікування.

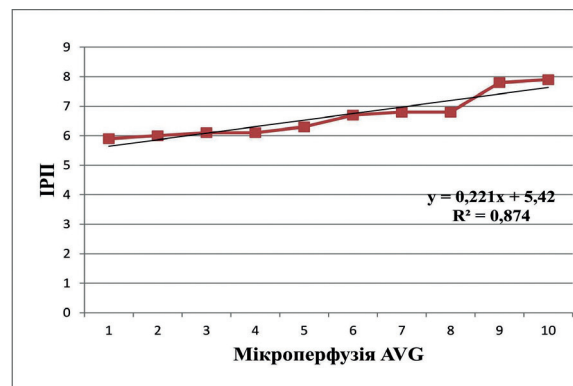


Рис. 4. Регресійне відношення ІРП та величини мікроперфузії (AVG, відносні одиниці)

## ВИСНОВКИ

Розпрацьовані показники перфузії шкіри ангіосом нижніх кінцівок в нормі можуть лягти, в основу діагностики ступеня стенозу магі-

стральних артерій, слугувати показом до прямих та непрямих методів реваскуляризації при облітеруючих захворюваннях артерій нижніх кінцівок та кількісній оцінці безпосередніх та віддалених результатів проведеного лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Iida OS, Uematsu MA, Terashi HI. The Angiosome Concept. A look at how this concept is being used to treat patients with critical limb ischemia. *Endovascular Today*. 2010; 105: 122–123.

2. Kuzmin YuV, ZhidkovSA, LepeshkoSG. Otsenka efektyivnosti provedeniya revaskulyarizatsii u patsientov s hronicheskoy ishemiey nizhnih konechnostey soglasno angiosomnoy kontseptsii revaskulyazatsii. Voennaya meditsina. 2018; 1: 27–8.
3. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical implication. Br. J. Plast. Surg. 1987; 40: 113–4.
4. Voloshin AN. Troficheskie izmeneniya na stope v zavisimosti ot porazheniya arteriy nizhnih konechnostey. Svitmeditsini ta biologiyi. 2015; 4 (53): 18–19.
5. Rozen WM, Grinsell D, Koshima I, Ashton MW. Dominance between angiosome and perforator territories: a new anatomical model for the design of perforator flaps. Journal of reconstructive microsurgery. 2010 Oct; 26 (08): 539–45.
6. Fujii M, Terashi H. Angiosome and Tissue Healing/Miki Fujii, and Hiroto Terashi. Ann Vasc Dis. 2019 Jun 25; 12 (2): 147–150.
7. Alexandrescu V, Söderström M, Venermo M. Angiosome theory: fact or fiction?. Scandinavian Journal of surgery. 2012 Jun; 101 (2): 125–31.
8. Leenstra B, Wijnand J, Verhoeven B, Koning O, Teraa M, Verhaar MC, de Borst GJ. Applicability of transcutaneous oxygen tension measurement in the assessment of chronic limb-threatening ischemia. Angiology. 2020 Mar; 71 (3): 208–16.
9. Novikov YuV. Novyy vzglyad na angiosomnuyu teoriyu s točki zreniya mikrotsirkulyatsii. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2015; 1: 36 – 41.
10. Kovanov VV. Hirurgicheskaya anatomiya arteriy cheloveka. Moskva: Meditsina: 1974. 360 p.

*Стаття надійшла до редакції 10.10.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.6](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.6)

N. M. Buchakchyska, V. I. Maramukha, I. V. Maramukha

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

Н. М. Бучакчийська, В. І. Марамуха, І. В. Марамуха

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

## THE PATHOGENETIC ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE AND POSSIBLE WAYS OF THEIR CORRECTION

### Патогенетичні аспекти хвороби Паркінсона і можливі шляхи їх корекції

#### Abstract

*The pathogenetic aspects of Parkinson's disease and possible ways of their correction. Buchakchyska N. M., Maramukha V. I., Maramukha I. V.*

**Purpose of the study.** The purpose of the work is to summarize the data available in the literature regarding the role of shock proteins, in particular the HSP 70 protein, in the mechanisms of endogenous neuroprotection and neurodegradation in Parkinson's disease (PD). The article also aims at determining the possible pathogenetic stages of the disease development and the place of mitochondrial dysfunction, apoptotic and antiapoptotic systems in these processes. The modulation of PD MPTP model can help to identify possible ways of influencing the pathogenetic mechanisms of neurodegenerative changes in structures of the extrapyramidal system by stimulating the processes of neuroprotection and slowing of neurodegradation owing to inducing protein level synthesis. After statistical processing of the obtained results, one can interpolate the obtained data on idiopathic PD in the population by matching the relevant neurodegenerative process markers found in the experiment with indicators in PD patients. As a result, it may hypothetically be possible to develop the use of personalized pathogenetic therapy for PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, neuroprotection, heat shock.

#### Резюме

*Патогенетичні аспекти хвороби Паркінсона та можливі шляхи їх корекції. Бучакчийська Н. М., Марамуха В. І., Марамуха І. В.*

**Мета роботи.** Узагальнити наявні в літературі дані стосовно ролі білків теплового шоку, зокрема білку HSP 70 в механізмах ендогенної нейропротекції та нейродеструкції при хворобі Паркінсона (ХП). Визначити можливі патогенетичні ланки розвитку захворювання та місце в цих процесах мітохондріальної дисфункції, апоптотичних та антиапоптотичних систем. Завдяки модулюванню МРTP моделі ХП можуть бути отримані результати, що дозволять визначити можливі шляхи впливу на патогенетичні механізми формування нейродегенеративних змін в структурах екстрапірамідної системи шляхом стимулювання процесів нейропротекції та сповільнення нейродеструкції за рахунок індукції синтезу рівня білків теплового шоку. Після статистичної обробки отриманих результатів інтерполювати отримані дані на ідіопатичну ХП в популяції, співставивши відповідні маркери нейродегенеративного процесу, що отримані в експерименті з показниками у хворих на ХП. У підсумку гіпотетично може стати можливою розробка застосування персоналізованої патогенетичної терапії ХП.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, нейропротекція, тепловий шок

Despite significant advances in Parkinson's disease (PD) treatment, it continues to be an extremely important medical and social problem. The data from the literature of the last 5 years

indicate the positive effects after the use of neuroprotective drugs, but unfortunately, this does not always lead to the expected long-term neuroprotective effect. Therefore, the search for a

scientifically sound strategy of making a rational choice of medicines for basic therapy optimization remains relevant. First of all, it concerns the study of molecular-biochemical changes in PD along with the development of new approaches for their correction, the most promising targets of which, according to some authors, are the activation of endogenous neuroprotection mechanisms and neuroplasticity [2]. The main factor in the antioxidant defense of the neuron is glutathione which regulates and influences the synthesis of heat shock proteins as well as provides regulation of the mechanisms of apoptosis. The increase in the systemic level of heat shock proteins with a molecular weight of 70 kilodalton (kDa) Human Shock Protein (HSP70) by its inducers is a modern strategy of neuroprotection in PD and is specific for the defeat of neuronal cells. This is confirmed by the literature on the relationship between HSP70 level and the rate of disease progression.

Neuroprotective effects of heat shock proteins. Recently, there have been works on the role of heat shock proteins (HSP) in cerebral ischemia and cancer as indicators of cancer cell resistance to chemotherapy. The role of this class of proteins is also revealed in PD as prognostic markers of the disease progression rate [16, 17, 18].

The synthesis of HSP occurs in the cells of all living organisms in response to the action of multi-stress factors, and the activation of these proteins occurs both in stress and in the process of cell activity as well as apoptosis. Proteins of this class are involved in all life processes of tissues, organs, and the whole organism [15].

The most studied is the protein of this family with a molecular weight of 70 kDa or HSP70. The HSP70 protein is an inducible representative of the heat shock protein family and HSP70; this is the first protein called chaperone. The action of chaperones in the cell leads to the fact that they bind to damaged or re-synthesized polypeptides and promote the adoption of native conformation, as well as the delivery of proteins to certain organelles. The HSP70 family proteins are among the main elements of protein quality control systems, which confirms their protective function. Thus, chaperone eliminates a large number of factors, including those that cause apoptosis, and removes proteins that cannot be corrected through the proteosomal mechanism. This has been confirmed by numerous *in vitro* and *in vivo* studies using a wide range of experimental models. The analysis of the data obtained has suggested the possibility of increasing the stability of the neuron by increasing the content of intracellular HSP70. Some authors substantiate the possibility of using the protective properties of extracellular HSP70, which probably interacts with neighboring cells and protects them from death. Thus, exogenous HSP70 exhibits protective properties similar to

intracellular chaperone and interacts with glial cells and neurons in the Central Nervous System (CNS) [19].

Recently, there has been evidence of a regulatory effect of heat shock proteins on the mitochondrial dysfunction resulting from a pathobiochemical cascade of events. These data mainly refer to studies of the cerebral circulation acute disorders, but given that apoptosis is a typical pathological process, it is also relevant to pathological processes characteristic of PD.

According to many researchers, the activation of neuroapoptosis causes the development and progression of persistent impaired function of the extrapyramidal system. Apoptosis is a cascade process accompanied by the activation of specific pro- and anti-apoptotic protein formation, as well as proteolytic enzymes - caspase. Among the factors involved in the activation of apoptosis one should mention the formation of reactive oxygen species owing to the impaired oxidative metabolism in the cell. Several studies have found that mitochondria play a central role in this process due to changes in the permeability of their membranes caused by the formation of a specific complex of mitochondrial pores [11].

Currently, researchers use the generalized concept "mitochondrial dysfunction" which leads to a violation of the reuptake of catecholamine, dopamine, serotonin mediators, to impaired ion transport, impulse generation and conduction, impaired translation and transduction efficacy, as well as activation of inefficient energy-generating reactions in cells along with the energy deficiency formation in the neuron [1].

The results of recent biochemical studies have shown the impaired energy metabolism in cells, hyperproduction of excitotoxic amino acids, reduction in the normal accumulation of Ca in mitochondria, damage to the mitochondrial membrane by active forms of oxygen, which enhances the opening of pores and creates conditions for the release of apoptogenic proteins from the damaged mitochondria [8].

The mitochondrial pore is a channel that passes through both mitochondrial membranes and consists of three proteins: an adenine nucleotide translocator, a potential dependent anion channel, and a benzodiazepine receptor. When binding this complex to Ca, agents with low molecular weight begin to flow through the membrane pore. This leads to a decrease in membrane potential and swelling of the matrix, the integrity of the outer membrane is broken, and apoptosis proteins enter the cytoplasm from the cytoplasm. The apoptosome complex is formed and caspases are activated, which causes a structural protein cleavage along with the formation of biochemical and morphological features of apoptosis [9].

However, there exist anti-apoptotic systems

that counteract pro-apoptosis ones, among which the most interesting is the protein of Bcl-2 type, whose activity affects a group of genes encoding superoxide dismutase and other antioxidant and anti-apoptotic proteins. The studies conducted have investigated some of the molecular mechanisms by which proteins of the Bcl-2 family regulate apoptosis: the mitochondrial pathway and the caspase activation process. In the first case, proteins of this family affect the permeability of the mitochondrial membrane, thereby controlling the release of cytochrome C from the mitochondria. The process by which the activation of the caspase cascade occurs is initiated both by the participation of Bcl-2 and by the presence of cytochrome C in the cell cytosol [10, 12, 13].

The main mechanism of the antiapoptotic action of the Bcl-2 protein is the inactivation of proapoptotic homologs and blocking of cytochrome C, which is needed for activation of the caspase cascade, from mitochondria [3]. Given that the role of Bcl-2 in the described apoptosis mechanisms has not been fully investigated, the molecular mechanism of anti- and pro-apoptotic protein action requires further study. The data that will be obtained in subsequent scientific studies can be used as prognostic markers for the later stages of the disease [5].

Several studies have reported possible neuroprotective effects of melatonin as an HSP70 inducer, and clarified the issues of the epiphysis and melatonin physiology, given that the hormone is synthesized in specific cellular elements (pinealocytes) from the precursor of serotonin. Due to the high degree of lipophilicity, exogenous melatonin enters brain structures easily and quickly. The possible pathogenetic dependence of PD on defects in melatonin secretion is indicated by experimental observations, according to which, with PD, the dynamics of the secretory activity of the epiphysis in the form of nocturnal hormone secretion is disturbed. The treatment with levodopa makes it possible to normalize this process, in comparison with patients who have not yet received levodopotherapy. The identified changes can probably be explained by the fact that melatonin acts as a modulator of the central nervous system, including the nigrostriatal, dopaminergic transmission [20]. The secretory activity of the epiphysis itself, in turn, is under the control of dopaminergic mechanisms.

The most common PD experimental model is behavioral disorders that occur in rats after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration. At the same time there is akinesia, rigidity, and tremor, which are typical for this disease and often accompanied by violations of the synaptic role of nigrostriatal dopamine with simultaneous deviations in plasma melatonin concentration.

The models used enabled identifying possible neuroprotective properties of melatonin in the form of attenuation of behavioral responses by motor functions and conditional reflex activity due to MPTP introduction in rats [7].

At the same time, epiphysectomy or a prolonged exposure of animals to bright light, which inhibits the natural secretion of melatonin, leads to more severe inhibition of motor and cognitive function in animals after neurotoxin administration. This theoretically substantiates the feasibility of using melatonin as an inducer of heat shock protein synthesis in patients with PD.

Recently, the greatest attention of researchers has been drawn to the possibility of pharmacological regulation of synaptic processes with the participation of GABA, a derivative of which is «Noophen». GABA interacts with GABA-A, GABA-B, and GABA-C receptors. Due to this, it is possible to influence the synthesis and biotransformation, neuronal and glial uptake of GABA, with a change in its concentration in the CNS. GABA-B receptors have been studied in less detail. Due to their location on pre- and postsynaptic membranes, they are bound to adenylate cyclase by G-protein. This leads to an increase in c-AMP (c-adenosinemonophosphate) levels, which reduces the permeability of ion channels for Ca. Many authors have noted a significant metabolic effect, a positive effect on the bioenergy of the neuron, a decrease in the concentration of oxidative stress products and slowing of glutamate excitotoxicity due to the impact on the GABA-ergic system [4]. The data presented by the researchers need further study in the context of the potential influence on the pathogenetic processes inherent in PD.

In recent years, studies have been conducted to evaluate the efficacy of choline alfoscerate («Gliatilin»), which contains 40% of choline, which is converted into a metabolically active form – phosphatidylcholine, which has the ability to penetrate the blood-brain barrier and activate the synthesis of acetylcholine in the presynaptic terminals of neurons. Owing to the fact that it is a donor of acetylcholine, there is a renewal of interneuronal connections and improvement of neurotransmission. It plays an important role in the repair of neuronal membranes by reducing the severity of free fatty acids degeneration. In addition, it stimulates the synthesis of glycerophospholipids due to the formation of membrane phospholipid precursors from the products of their disintegration, which is of great importance in conditions of apoptotic cell death [6].

Considering the fact that there are many pathogenetic mechanisms for the development of PD, it is advisable to study the average effective dose of melatonin, «gliatilin» and «noophen» in the PD model with a dynamic assessment of neurological deficiency in the experiment. It is



important to evaluate the functional state of mitochondria and energy metabolism in the brains of animals, determine the role of these drugs in the mechanisms of endogenous neuroprotection according to the influence on the intensity of HSP70 synthesis and HSP70 mRNA (matrix Ribonucleic acid) expression in the brain tissues of the experimental animals [14].

The assessment of neuroprotective action in conditions of toxic MPTP doses is relevant. The data obtained in the experiment may allow us to optimize a personalized approach to the treatment of this category of patients. This requires the construction of highly sensitive statistical and mathematical models, taking into account the fluctuations in the concentration of HSP70 protein

and Bcl-2 protein before and during the therapy as well as the impact of these integrated indicators on the motor and cognitive sphere, the rate of disease progression with a parallel evaluation of the intensity of apoptotic processes and apoptotic efficacy using highly sensitive statistical methods to confirm the high probability of the results obtained and their possible implementation into clinical practice.

The presented literature correlates with the results obtained by us in studies studied changes in the levels of markers of endogenous neuroprotection and neurodestruction, as well as mitochondrial dysfunction and energy changes of substantia nigra neurons in an experimental model of Parkinson's disease.

#### REFERENCES

1. Dolgacheva LP. [Alpha-synuclein and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease]. *Biologicheskoye membrany: Zhurnal membrannoy i kletchnoy biologii*. 2017; 34 (5): 4–14. Russian.
2. Belenichev IF. [Neuroprotection and neuroplasticity]. *Logos*. 2015. 510 P. Russian.
3. Orlova EV. [The role of apoptosis regulatory proteins]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2005; 39 (12): 3–8. Russian.
4. Petukhova IS, Vasilieva OA, Bondar OB. [Parkinson's disease and complex drug therapy in the early stages of the disease]. *Yeksperimental'na i klinichna meditsina*. 2018; 2–3 (79–80): 111–116. Russian.
5. Faller DM, Shields D. [Molecular biology of the cell]. Moscow, BINOM Publ. 2006. 256 P. Russian.
6. Chistik T. [Cholinergic strategy in the treatment of cognitive impairment in aging]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal*. 2015; 2 (72): 147–152. Russian.
7. Tsybko AS. [The effect of atypical antipsychotic drugs on the expression of neurotrophic factor genes in an MPTP-induced model of Parkinson's disease]. *Neyrokimiya*. 2019; 36 (2): 155–163. Russian. DOI: 10.1134/S1027813319020122.
8. Accumulation of toxic  $\alpha$ -synuclein oligomer within endoplasmic reticulum occurs in  $\alpha$ -synucleinopathy in vivo/ Colla E. et al. *J. Neurosci*. 2012. Vol. 32, No. 10. P. 3301–3305. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5368-11.2012>.
9. Angelova P. R., Abramov A. Y. Alpha-synuclein and beta-amyloid - different targets, same players: calcium, free radicals and mitochondria in the mechanism of neurodegeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017. Vol. 483, № 4. P. 1110–1115. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.103.
10. Bcl-2 inhibits nuclear homologous recombination by localizing BRCA1 to the endomembranes/ Laulier C. et al. *Cancer Res*. 2011. Vol. 71, № 10. P. 590–602. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3119.
11. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003. Vol. 39, № 6. P. 889–909. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3
12. Expression changes of genes associated with apoptosis and survival processes in Parkinson's disease/ Yalçinkaya N. et al. *Neurosci. Lett*. 2016. Vol. 615. P. 72–77. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.029.
13. Gopalakrishna R., Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med*. 2000. Vol. 28. P. 1349–1361. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00221-5.
14. Hsp70 protein complexes as drug targets/ Assimon V. A. et al. *Curr Pharm Des*. 2013. Vol. 19, № 3. P. 404–417. DOI: 10.2174/138161213804143699.
15. Inhibition of stress-inducible HSP70 impairs mitochondrial proteostasis and function/ Leu J. I. et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 28. P. 45656–45669. DOI: 10.18632/oncotarget.17321.
16. Kim J. Y., Yenari A. Heat Shock Proteins and the Stress Response/ *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition)*. 2017. 968 p. Chapter 56. pp. 273–275.
17. Nitration of Hsp90 induces cell death/ Franco M. C. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2013. Vol. 110, № 2. P. 1102–1111. DOI: 10.1073/pnas.1215177110.
18. Sharp F. R., Zhan X., Liu D. Z. Heat shock proteins in the brain: role of Hsp70, Hsp 27, and

HO-1 (Hsp32) and their therapeutic potential/  
Transl Stroke Res. 2013. Vol. 4, № 6. P. 685–692.  
DOI: 10.1007/s12975-013-0271-4.

19. Structural basis for the inhibition of HSP70  
and DnaK chaperones by small-molecule targeting  
of a C-terminal allosteric pocket/ Leu J. I. et al.

ACS Chem Biol. 2014. Vol.9. P. 2508–2516. DOI:  
10.1021/cb500236y.

20. When melatonin gets of your nerves: its  
beneficial actions in experimental models of stroke/  
Reiter R.J. et al. Exp. Biol. Med. 2005. V. 230.  
P. 104–117. DOI: 10.1177/153537020523000205.

*Стаття надійшла до редакції 22.10.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.4\(47\).2020.7](https://doi.org/10.34287/ММТ.4(47).2020.7)**И. И. Редько, Е. Н. Чакмазова**

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

**I. I. Redko, E. N. Chakmazova**

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

## ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

### Rate of detection of endocrine diseases in children in the practice of a family doctor

#### Резюме

**Введение.** В условиях реформирования современной медицины с эндокринной патологией приходится встречаться не только детским эндокринологам, но и врачам других специальностей, в первую очередь, врачам первичного звена – педиатрам и семейным врачам. В настоящее время сохраняется тенденция к увеличению распространенности эндокринной патологии во всех возрастных группах детского населения Украины.

**Цель исследования.** Изучить частоту и структуру эндокринной патологии у детей на этапе первичного звена.

**Материалы и методы исследования.** В условиях детских амбулаторий проконсультировано и обследовано 4273 ребенка в возрасте от 0 до 18 лет с экспертной оценкой карт индивидуального развития ребенка. Детям оценивали антропометрические показатели, состояние щитовидной железы и половое развитие. Обследование всех детей на наличие эндокринной патологии и подтверждение диагноза проводили на основании Приказа МЗ Украины № 254 от 27.04.2006 г. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» и Приказа МЗ Украины № 55 от 03.02.2009 г. «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».

**Результаты исследования.** Среди общего количества проконсультированных детей эндокринная патология выявлена у 36,7%. Диагноз впервые выявленной эндокринной патологии подтвержден у 29,9% детей. Среди

#### Abstract

**Introduction.** In the context of the reform of modern medicine, endocrine pathology is encountered not only by pediatric endocrinologists, but also by doctors of other specialties, primarily primary care doctors - pediatricians and family doctors. Currently, there is a tendency to increase the prevalence of endocrine pathologists in all age groups of the children's population of Ukraine.

**Purpose of the study.** Assess the frequency and structure of endocrine pathology in children at the primary stage.

**Materials and methods.** In the conditions of children's outpatient clinics 4273 children aged from 0 to 18 years were consulted and examined with an expert assessment of maps of individual development of the child. Children were evaluated anthropometric indicators, the state of the thyroid gland and sexual development. Examination of all children for the presence of endocrine pathologists and confirmation of the diagnosis were carried out on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 254 of 04.27.2006 "On the approved protocol for the medical support of children for the specialty" Child endocrinology".

**Results.** Among the total number of children consulted, endocrine pathology was manifested in 36,7%. The diagnosis of newly diagnosed endocrine pathology was first confirmed in 29,9% of children. Among endocrine pathologists, perovism is occupied by obesity (39,9%), the second – thyroid pathology (36,4%), the third – impaired growth (18,3%), the fourth – impaired sexual development (7,4%). In 40% of cases, a violation of sexual development is combined with a violation of growth. It has been

эндокринной патологии первое место занимает ожирение (39,9%), второе – патология щитовидной железы (36,4%), третье – нарушение роста (18,3%), четвертое – нарушение полового развития (7,4%). В 40% случаев нарушение полового развития сочетается с нарушением роста. Установлено, что врачами первичного звена в 40–50% случаях не проводится антропометрия детям вообще, не оценивается состояние полового развития в 70% случаях, что приводит к несвоевременному направлению к детскому эндокринологу и усложняет дальнейшее лечение.

**Выводы.** Установлен высокий процент детей с впервые выявленной эндокринной патологией на этапе первичного звена и несвоевременного направления врачами детей к детскому эндокринологу, что связано с отсутствием оценки врачами первичного звена антропометрических показателей физического развития ребенка, оценки щитовидной железы и полового развития.

**Ключевые слова:** эндокринные заболевания, дети, диагностика, первичное звено.

*established that primary care doctors in 40–50% of cases do not perform anthropometry for children at all, the state of sexual development is not evaluated in 70% of cases, which leads to an untimely referral to a pediatric endocrinologist and complicates further treatment.*

**Conclusions.** A high percentage of children with first diagnosed endocrine pathology at the stage of primary care and the late delivery by doctors of children to a pediatric endocrinologist was established, which is due to the lack of primary care physicians' assessment of anthropometric indicators of the child's physical development, thyroid and sexual development.

**Keywords:** endocrine diseases, children, diagnosis, primary care.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетие в Украине отмечается рост факторов риска нарушения здоровья, заболеваемости и инвалидизации у детей [2, 3]. Решением данной проблемы является организация постоянного контроля за состоянием здоровья детей, в первую очередь, врачами первичного звена. По данным литературы, отмечается тенденция к увеличению патологии эндокринной системы у детей. По данным литературы, в мире ежегодно выявляют эндокринную патологию у 79100 детей в возрасте до 15 лет. Так, в Украине распространенность заболеваний эндокринной системы у детей в возрасте 0–17 лет составляет 4,3%, в Европе – 3,7% [3, 4, 7, 10].

Наиболее значимыми эндокринными заболеваниями у детей являются ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы, нарушение роста и полового развития [8, 9, 10]. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2018 год, свыше 41 млн. пациентов в возрасте от 0 до 5 лет имеют избыточный вес или ожирение [8, 9]. Согласно ежегодным отчетам МЗ Украины, ежегодно в Украине фиксируются 15,5 тысяч новых случаев ожирения у детей. Распространенность ожирения у детей по Украине в 2019 году, по данным статистики, составила 13,4% на 1000 детского населения [5]. Именно ожирение в детском возрасте является предиктором развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, жировой болезни печени, болезней опорно-двигательного аппарата, поликистоза яичников в старшем возрасте, заболеваемость и распространенность которых, соответственно,

тоже увеличивается [1, 2]. Несмотря на общую мировую тенденцию к увеличению частоты заболеваний щитовидной железы у детей, в Украине показатели заболеваемости и распространенности этой патологии не меняются, хотя и лидируют в общей структуре эндокринной патологии. Возможно, это обусловлено снижением уровня своевременной диагностики [2, 3].

Эндокринная патология в детском возрасте в большинстве случаев имеет тяжелое и хроническое течение, вызывает поражение многих органов и систем, нарушения физического, полового и психомоторного развития ребенка, вносит нежелательные для него коррективы в режим жизни и питания [1, 4, 7]. Стратегия преодоления эндокринных заболеваний во всем мире предусматривает как введение профилактических программ, так и повышение качества оказания медицинской помощи. Ответственность за внедрение таких профилактических программ лежит, в первую очередь, на врачах первичного звена. В доступном обзоре литературы эндокринная патология у детей освещается в разрезе отдельных нозологических форм, в основном для детских эндокринологов. На современном этапе возрастает роль врача общей практики в первичной диагностике эндокринной патологии у детей в связи с недостаточной обеспеченностью детскими эндокринологами и недоступностью своевременной специализированной консультации. Так, обеспеченность детскими эндокринологами в Украине составляет 0,4 на 10000 населения [3]. Решение вопроса ранней диагностики эндокринных заболеваний у детей требует междисциплинарного подхода, так как с данной патологией приходится сталкиваться

не только детским эндокринологам, но и врачам других специальностей – в первую очередь, педиатрам, семейным врачам, хирургам, гинекологам, генетикам, окулистам, невропатологам.

Врач первичного звена должен уметь вовремя распознавать эндокринную патологию у детей и направлять на необходимое дообследование. На этапе первичного звена семейный врач должен не только выявлять, но и лечить неосложненные формы эндокринных заболеваний у детей.

Целью исследования было изучить частоту и структуру эндокринной патологии у детей на этапе первичного звена.

Новизна нашего исследования заключается в междисциплинарном подходе к раннему выявлению наиболее распространенных эндокринных заболеваний у детей на этапе первичного звена.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации цели на базе кафедры педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии в условиях детских амбулаторий г. Запорожья проконсультировано и обследовано 4273 ребенка (мальчиков – 2649, девочек – 1624) в возрасте от 0 до 18 лет в период с 2014 по 2018 годы включительно с экспертной оценкой карт индивидуального развития ребенка. Консультативное обследование проводилось сотрудниками курса амбулаторной педиатрии кафедры совместно с детским эндокринологом. Среди консультированных детей были больные с разной соматической патологией и практически здоровые дети. Критерием исключения из обследования был сахарный диабет 1 типа.

Обследование всех детей на наличие эндокринной патологии и подтверждение диагноза проводили на основании рекомендаций ВОЗ и клинических протоколов МЗ Украины по оказанию медицинской помощи детям по специальности «Детская эндокринология»: Приказа МЗ Украины № 254 от 27.04.2006 г. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» и Приказа МЗ Украины № 55 от 03.02.2009 г. «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».

При обследовании детей на наличие эндокринной патологии, в первую очередь обращали внимание на отклонения в соматическом и половом развитии. Оценивали состояние кожи: наличие сухости, повышенной пигментации, стрий, особенности распределения подкожно-жировой клетчатки, характера оволосения, а также состояние зубов, ногтей, волос. Всем детям проводили оценку физического развития с помощью антропометрии с определением массы тела, роста или длины тела, индекса массы

тела, также оценивали соотношение окружности талии к окружности бедер.

Для оценки состояния щитовидной железы использовалась методика пальпации и визуальная оценка размеров щитовидной железы. При увеличении щитовидной железы регистрировался синдром «толстой шеи», который оценивали по 5-ступенчатой шкале: I степень характеризуется увеличением перешейка, заметным при глотании, II степень – увеличением перешейка и долей, III степень – визуализируется «толстая шея», IV степень – выраженное увеличение щитовидной железы с резким изменением конфигурации шеи, V степень – зоб достигает огромных размеров. Классификацию размеров зоба проводили согласно рекомендациям ВОЗ: 0 степень – зоба нет, I степень – размеры зоба больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого, зоб пальпируется, но не визуализируется, II степень – зоб пальпируется и визуализируется.

Оценку полового развития у мальчиков проводили по Таннеру: рост волос на лице, в подмышечных областях, на лобке; состояние внешних гениталий. Оценка полового развития у девочек проводилась также по Таннеру: рост волос в подмышечных областях, на лобке, развитие молочных желез, менструальная функция. Дальше проводили объективное исследование всех органов и систем как при обычном осмотре.

Статья является фрагментом НИР «Клинические и иммунно-эндокринные особенности формирования и течения воспалительных заболеваний органов дыхания у детей с дисбалансом центральных и автономных механизмов нейрогенной регуляции» (№ государственной регистрации 0118U004164).

В работе использованы стандартные методы описательного и сравнительного статистического анализа на основании компьютерной программы Statistica 7.0 и MS Excel XP.

В ходе выполнения работы были соблюдены основные принципы биоэтики: взято информационное согласие от родителей (матери) на участие ребенка в исследовании, соблюдены основные принципы Хельсинской декларации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди общего количества проконсультированных и обследованных детей эндокринная патология выявлена у 1567 (36,7%). Диагноз эндокринопатии, как основной, подтвержден у 940 (59,9%) детей, как сопутствующий – у 627 (40,1%). Впервые эндокринная патология выявлена у 470 (29,9%) детей.

На основании полученных данных установлено, что среди эндокринной патологии первое место по частоте выявления занимает ожирение – у 626 (39,9%) детей; второе – патология щитовидной железы – у 571 (36,4%);

третье – нарушение роста – у 287 (18,3%); четвертое – нарушение полового развития – у 116 (7,4%) детей. По данным ВОЗ, показатели детского и подросткового ожирения во всем мире увеличились с менее чем 1% в 1975 году до почти 6% среди девочек и 8% среди мальчиков в 2016 году. Совокупная численность ожирения выросла в глобальном масштабе более чем в 10 раз: с 11 миллионов в 1975 году до 124 миллионов в 2016 году. Второе место по распространенности среди всех эндокринопатий принадлежит патологии щитовидной железы: аутоиммунные заболе-

вания встречаются у 0,1–1,2% детского населения планеты. По данным различных авторов распространенность диффузного нетоксического зоба составляет от 30 до 40%. Задержка полового развития отмечается у 0,6–2,0% детей в европейской популяции. У 0,1% подростков в основе задержки полового созревания лежит патология гипоталамо-гипофизарной системы. Патология роста у детей в мире напрямую зависит от социально-экономического развития страны и составляет от 0,2 до 5%.

Частота выявления эндокринной патологии у детей представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота выявления эндокринной патологии у детей

Нозологические формы	Абс.	%
Ожирение	626	39,9
Патология щитовидной железы:	571	36,4
• Диффузный нетоксический зоб I-II ст.	236	15,1
• Узловой нетоксический зоб	74	4,7
• Врожденный гипотиреоз	51	3,3
• Аутоиммунный тиреоидит	210	13,4
Нарушение роста:	287	18,3
• Задержка	117	7,5
• Субнанизм	87	5,5
• Нанизм	33	2,1
• Гигантизм	50	3,2
Нарушение полового развития:	116	7,4
• Задержка полового развития	87	5,5
• Преждевременное половое развитие	29	1,8

Самый низкий уровень верификации диагноза отмечен при патологии щитовидной железы. Так, аутоиммунный тиреоидит диагностирован у всех 210 (100%) детей впервые, преимущественно в возрасте 7–14 лет. Установлен низкий уровень верификация диагноза диффузного нетоксического зоба I–II ст. у детей в возрасте 6–12 лет, данная патология диагностирована впервые у 118 (50,0%). Все случаи врожденного гипотиреоза диагностированы при скрининг-исследовании на этапе родильных домов. Впервые выявленных случаев врожденного гипотиреоза на этапе первичного звена не установлено. Таким образом, низкий уровень верификации патологии щитовидной железы связан с отсутствием при объективном обследовании детей пальпации щитовидной железы врачами первичного звена, а также отсутствием целевого осмотра шеи с выявлением синдрома «толстой шеи». Также дефект обследования отмечается среди детских эндокринологов, особенно при осмотре ребенка перед поступлением в школу.

На основании полученных данных также установлен низкий уровень верификации диагноза ожирения у детей во всех возрастных группах с высоким процентом впервые установленного диагноза – 396 (63,2%) детей. Кроме того,

нами получены данные, что у мальчиков в возрасте от 11 до 15 лет ожирение выявлялось чаще, чем у девочек (мальчики – 118 (18,8%) и девочки – 87 (13,8%)), а в возрасте от 6 до 11 лет ожирение встречается с одинаковой частотой как у девочек, так и у мальчиков, в возрасте от 3 до 6 лет преобладали (девочки 47, мальчики – 30).

Данный факт свидетельствует об отсутствии обязательного антропометрического обследования детей в целевых группах согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Установлено, что в картах амбулаторного наблюдения у 179 (47,8%) детей с ожирением вообще отсутствуют данные об индексе массы тела, что свидетельствует об отсутствии оценки данного показателя врачами первичного звена при осмотре детей. Анализ показателя соотношения окружности талии к бедрам у детей с выявленным ожирением врачами первичного звена составил всего 19% (44 пациента), что привело к несвоевременной диагностике у этих детей абдоминального синдрома, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Что, в свою очередь, повлекло за собой неадекватную и несвоевременную терапию.

Нарушение роста у детей также занимает ведущее место среди эндокринной патологии. В структуре нарушений роста преобладает

задержка роста, которая была диагностирована у 237 (82,6%) детей в возрасте 3–18 лет. Отмечено отсутствие верификации диагноза задержки роста у 117 детей, у которых диагноз был установлен впервые. У 35 (22 мальчика и 13 девочек) (40,2%) детей с субнанизмом диагноз впервые установлен в возрасте старше 11 лет, что в дальнейшем при лечении и наблюдении у детского эндокринолога уменьшило шансы данных детей достичь прогнозируемого роста. Так, у 4 мальчиков и 2 девочек, средний возраст которых составил  $14,2 \pm 0,8$  года, на момент постановки диагноза зоны роста, по данным рентгенографии кистей рук, были закрыты и, соответственно, лечение этих пациентов было нецелесообразным. Среди 33 детей с нанизмом, которые планомерно наблюдались у детского эндокринолога, у 2 мальчиков диагноз впервые установлен в возрасте старше 8 лет. В обоих случаях обращает на себя внимание тот факт, что сами родители обратились к врачу с жалобами на задержку роста у детей. Таким образом, большой процент впервые выявленных случаев задержки роста указывает на отсутствие антропометрических измерений у детей врачами первичного звена.

Особое значение для врача первичного звена при осмотре ребенка имеет оценка полового развития, которая должна проводиться у детей ежегодно. В нашем исследовании среди случаев нарушения полового развития преобладала его задержка у 87 (75,0%) детей. Задержка полового развития может приводить к задержке роста. До периода полового развития ведущим фактором роста является гормон роста. С момента полового развития главная роль принадлежит половым гормонам, соответственно, задержка полового развития может приводить к задержке роста в подростковом периоде. В нашем исследовании выявлено отсутствие оценки полового развития у 76 (65,0%) детей в возрасте 11–12 лет врачами первичного звена, и, как следствие, несвоевременно диагностированная задержка полового развития при консультации детским эндокринологом. Следует также отметить, что

у 53 детей (60,9%) задержка полового развития носила конституциональный характер, но также было выявлено 5 детей (3 мальчика и 2 девочки), у которых был установлен диагноз первичный гипогонадизм. Возраст мальчиков с первичным гипогонадизмом на момент постановки диагноза был  $15 \pm 0,3$  лет, обращение к врачу было инициировано родителями, так как у детей к этому возрасту отсутствовали вторичные половые признаки, а у девочек средний возраст составил 15 лет 9 месяцев и к моменту обращения у девочек не было ни одной менструации.

## ВЫВОДЫ

1. Частота эндокринной патологии у детей с различной патологией в возрасте от 0 до 18 лет при плановом консультировании на этапе первичного звена составила 36,7%. Впервые установленный диагноз эндокринопатии – у 29,9%, с преобладанием лиц мужского пола (62%).

2. В структуре эндокринной патологии первое место занимает ожирение (39,9%), второе – патология щитовидной железы (36,4%), третье – нарушение роста (18,3%), четвертое – нарушение полового развития (7,4%). В 40% случаев у мальчиков в возрасте 11–12 лет нарушение полового развития сочетается с нарушением роста.

3. Установлено, что врачами первичного звена в 40–50% случаев не проводится антропометрия у детей вообще, не оценивается состояние полового развития в 70% случаев, что приводит к несвоевременному направлению к детскому эндокринологу и затрудняет дальнейшее лечение.

Перспектива дальнейших исследований. В дальнейшем планируется оценить эффективность скрининга лабораторного обследования для диагностики эндокринной патологии у детей и их роль для врача первичного звена.

Конфликт интересов: Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: Статья опубликована без какой либо финансовой поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башнина Е.Б. Эндокринные заболевания у детей. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.
2. Зелинська Н.Б., Ларін О.С. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016; 3 (55): 76–81.
3. Зелинська Н.Б., Руденко Н.Г. Дитяча ендокринологія в Україні: статистичні показники за підсумками 2016 року та їх динаміка. Український журнал дитячої ендокринології. 2017; 5 (17): 5–13.
4. Кузнецов Е. В., Жукова Л. А., Пахомова Е. А., Гуламов А. А. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности. Современные проблемы науки и образования. 2017; 4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26662>.
5. Лембрик І. С., Цицюра О. О., Приймак Р. Ю. Клінічний перебіг та поширеність ожиріння в поєднанні з дисфункцією сфінктера Одді за панкреатичним типом у підлітків. Здоров'я дитини. 2019; 3 (14): 159–164.

6. Наказ МОЗ України Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку: прийнятий 13.09.2013 №802 [Інтернет]. 2013 [цитовано: 2018 Кві 7]. Доступно: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1694-13>.

7. Шадрин С. А., Статова А. В. Эндокринные аспекты углубленной диспансеризации подростков Краснодара. Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 7 (149): 84–88.

8. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

8. Styne D. M., Arslanian S. A., Connor E. L.

Ожиріння в дітей – визначення, лікування, профілактика: клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства (частина 3)/D. M. Styne, S. A. Arslanian, E. L. Connor/The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017; 102 (3): 709–757. DOI: [org/10.1210/jc.2016-2573](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573).

9. Worldwide trends in body mass index, under weight, over-weight and obesity from 1975–2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. Systematics review of the WHO. The Lancet. October 2017. Vol. 390. ISSUE 10113. P. 2627–2642.

*Стаття надійшла до редакції 20.10.2020*



DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.8](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.8)

*Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. В. Самохин, А. В. Кряжев, О. В. Тимошина*  
Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»  
Запорожье, Украина

*L. S. Ovcharenko, A. A. Verthehel, T. G. Andrienko, I. V. Samokhin, A. V. Kryazhev, O. V. Timoshina*  
State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## МУКОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ БРОНХИТАМИ

### Mucoactive therapy for impaired respiratory function in children with acute bronchitis

#### Резюме

**Цель работы.** Повышение эффективности и безопасности терапии секреторно-эвакуаторных нарушений бронхов при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания у детей путем использования медикаментозного средства с минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 11 лет, болеющие острым бронхитом на протяжении 1–2 дней. Сформированы 2 группы наблюдения (по 30 детей в каждой группе): 1-я группа (основная) – дети, получающие фитопрепарат в течение 10 дней в комплексной терапии секреторно-эвакуаторных нарушений бронхов при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания; 2-я группа (сравнения) – дети, получающие амброксол. Динамика тяжести бронхита оценивалась согласно шкале BSS (0–20 баллов).

**Результаты.** Клиническая симптоматика острого бронхита по шкале BSS, существенно быстрее и эффективнее купировалась в группе детей, принимающих фитопрепарат уже на 4-е сутки терапии. В группе пациентов, принимавших фитопрепарат, имело место улучшение объективных показателей функции внешнего дыхания по данным спирографии. У детей 1-й группы период выздоровления сопровождается нормализацией показателей функционирования вегетативной нервной системы и преобла-

#### Abstract

*Mucoactive therapy for impaired respiratory function in children with acute bronchitis*

**Purpose of the study.** Increasing the efficiency and safety of therapy of the bronchi secretory-evacuation disorders in acute bronchitis with impaired respiratory function in children by using a medication with minimal effect on the cardiovascular system.

**Materials and methods.** The study included 60 children aged 6 to 11 years, suffering from acute bronchitis for 1–2 days. Formed 2 groups of observation (30 children in each group): 1st group (main) – children receiving phytopreparation for 10 days in the complex therapy of the bronchi secretory-evacuation disorders in acute bronchitis with impaired function of external respiration; 2-nd group (comparison) – children receiving ambroxol. The dynamics of the severity of bronchitis was assessed according to the BSS scale (0–20 points).

**Results.** The clinical symptoms of acute bronchitis according to the BSS scale were significantly faster and more effective in the group of children taking the herbal remedy already on the 4-th day of therapy. In the group of patients taking phytopreparation, there was an improvement in objective indicators of respiratory function according to spirometry data. In children of the 1st group, the period of recovery is accompanied by the normalization of indicators of the functioning of the autonomic nervous system and the predominance of

данієм айтоніи на фоні зниження числа реґістрації парасимпатикотоніи.

**Выводы.** Лечение острого бронхита у детей с использованием фитопрепарата нормализует показатели вегетативной регуляции и функционирования сердечно-сосудистой системы, что способствует более быстрому и эффективному купированию клинических симптомов с восстановлением функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** дети, бронхит, спирография, лечение.

Воспалительный процесс при острых бронхитах у детей приводит к активации эпителиальных, эндотелиальных и иммунных клеток, парасимпатической гиперреактивностью с формированием бронхиальной обструкции [1]. Важнейшими холинергически-обусловленными компонентами острой бронхообструкции у детей являются: воспаление, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция слизи и бронхоспазм, вызывающие нарушение бронхиальной проходимости и альвеолярной вентиляции [2, 3, 4]. Ваготония формирует дисбаланс между бронхоконстрикцией и бронходилатацией, создавая основу для склонности к развитию рефлекторного кашля и бронхоспазма, а также гиперреактивности бронхов [5]. При острых период бронхитов у детей парасимпатическая гиперреактивность, интоксикация, гипертермия негативно отражаются на состоянии функционирования сердечно-сосудистой системы. Это особенно неблагоприятно для пациентов, исходно имеющих любые кардиологические нарушения, даже функциональные [3, 6].

При терапии острых бронхитов с нарушением функции внешнего дыхания у детей предпочтительно использовать медикаментозные средства с минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему. В качестве такого лекарственного средства был выбран фитопрепарат в форме сиропа для перорального применения в 100 мл которого содержится 15 г экстракта травы тимьяна (*Herba Thymi*) жидкого, 1,5 г экстракта листьев плюща (*Hederae heliсis*).

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности и безопасности терапии секреторно-эвакуаторных нарушений бронхов при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания у детей путем использования медикаментозного средства с минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 11 лет, болеющие острым бронхи-

*eutonia against the background of a decrease in the number of registrations of parasympathicotonia.*

**Conclusions.** Treatment of acute bronchitis in children using a phytopreparation normalizes the indices of autonomic regulation and functioning of the cardiovascular system, which contributes to a faster and more effective relief of clinical symptoms with the restoration of the function of external respiration.

**Keywords:** children, bronchitis, spirometry, treatment.

том на протяжении 1–2 дней. По прохождении скрининга пациенты рандомизировались в 2 равнозначные группы: основную и группу сравнения. Случайным образом сформированы 2 группы наблюдения (по 30 детей в каждой группе): 1-я группа (основная) – дети, получающие фитопрепарат в течение 10 дней в комплексной терапии секреторно-эвакуаторных нарушений бронхов при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания; 2-я группа (сравнения) – дети, получающие амброксол в комплексной терапии секреторно-эвакуаторных нарушений бронхов при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания. Дети в группах наблюдения были сопоставлены по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии. Клинический метод состоял из оценки анамнеза, фенотипической характеристики ребенка, общеклинических методов обследования.

Динамика тяжести бронхита оценивалась согласно шкале BSS (0–20 баллов) суммарно за сутки по следующим критериям: кашель, мокрота, хрипы при аускультации, боль в груди при кашле, одышка.

Определение состояния функции внешнего дыхания производилось на спирографическом комплексе «Спироком» («ХАИ медика», Украина).

Для статистической обработки полученных результатов использовался угловой критерий Фишера  $\phi$  (для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта).

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика симптомов острого бронхита по шкале BSS в зависимости от применения препарата «Бронхипрет» на 4-е и 7-е сутки терапии представлено в таблице 1.

Данные, представленные в таблице, демонстрируют, что клиническая симптоматика острого бронхита по шкале BSS, включающая

оценку кашля, мокроты, хрипов при аускультации, боли в груди при кашле и одышке, существенно быстрее и эффективнее купировалась в группе детей, принимающих фитопрепарат

уже на 4-е сутки терапии.

Для объективной оценки клинической динамики были проанализированы параметры функции внешнего дыхания, представленные в таблице 2.

Таблица 1

## Выраженность симптомов острого бронхита по шкале BSS на 4-е и 7-е сутки терапии

Признак	1-е сутки		4-е сутки		7-е сутки	
	Группы детей (n = 30)					
	1	2	1	2	1	2
Средний уровень BSS	8,3	8,3	5,0	6,2	2,1	3,5

Таблица 2

## Количество детей со сниженными показателями функции внешнего дыхания на 7-е сутки терапии

Признак	1-е сутки		7-е сутки	
	Группы детей (n = 30)			
	1	2	1	2
ЖЕЛ	16 (53,3%)	15 (50,0%)	0 <sup>Δ</sup>	6 <sup>Δ</sup> (20,0%)
ФЖЕЛ	18 (60,0%)	17 (56,7%)	0 <sup>Δ</sup>	7 <sup>Δ</sup> (23,3%)
ОФВ1	15 (50,0%)	16 (53,3%)	0 <sup>Δ</sup>	6 <sup>Δ</sup> (20,0%)
Тест Тиффно ОФВ1/ЖЕЛ × 100	16 (53,3%)	16 (53,3%)	0 <sup>Δ</sup>	6 <sup>Δ</sup> (20,0%)
ПСВ	15 (50,0%)	16 (53,3%)	0 <sup>Δ</sup>	4 <sup>Δ</sup> (13,3%)
МОС <sub>50</sub>	16 (53,3%)	15 (50,0%)	0 <sup>Δ</sup>	5 <sup>Δ</sup> (16,7%)
МОС <sub>75</sub>	18 (60,0%)	18 (60,0%)	1* <sup>Δ</sup>	7 (23,3%)

**Примечания:** 1. \* – достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – достоверность различий по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

Как видно из данных, представленных в таблице, в группе пациентов, принимавших фитопрепарат, в дополнение к более быстрой клинической динамике имело место улучшение объективных показателей функции внешнего дыхания по данным спирографии. Это, в первую очередь, касалось параметров, характеризующих обструктивный компонент препятствия воздушному потоку. Подобный эффект указывает на более быстрое и эффективное восстановление в 1-й группе секреторно-эвакуаторных инструментов бронхиального дерева. Важно отметить, что функция внешнего дыхания на 7-е сутки терапии восстановилась у всех пациентов 1-й группы.

Учитывая, что пациенты 2-й группы также получали мукоактивную терапию амброксолом, но с меньшей эффективностью, было предположено, что в данных случаях только секретолитической активности препаратов было недостаточно. В этой ситуации, основываясь на данных спирографии, большое значение имело бронхолитическое действие растительных компонентов. Диапазон параметров функции внешнего дыхания, восстановленный у детей 1-й группы, позволил предположить, что за счет биологически активных веществ плюща расслабляются

гладкие мышцы бронхов, а также купируются другие компоненты бронхиальной обструкции – гиперсекрецию, отек и бронхоспазм, что предполагает его влияние на автономные механизмы обеспечения бронхиального тонуса.

Для оценки данного эффекта проводилось исследование состояния вегетативной нервной системы у детей групп наблюдения до лечения и на 7 день терапии. Данные в динамике представлены в таблице 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что бронхи имеют развитую парасимпатическую иннервацию, тогда как симпатические нервные окончания в бронхах почти отсутствуют, то дисбаланс двух отделов автономной нервной системы удлиняет течение бронхита и приводит к его более тяжелому течению за счет повреждения секреторно-эвакуаторного аппарата [7]. Поэтому, парасимпатическая нервная система рассматривается в качестве доминирующей в формировании бронхообструкции за счет бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез [8, 9].

Доказано, что вирусные инфекции и продукты секреции гранулоцитов способны вызывать дис-

функцию холинергического аппарата, следствием чего является выключение холинергической саморегуляции, а значит, происходит неконтролируемое усиление парасимпатической иннервации, что служит одним из механизмов развития бронхиальной обструкции [10]. Преобладание ваготонии у детей способствует сужению бронхов, гиперпродукции густого секрета, создавая основу для склонности к развитию рефлекторного кашля и рефлекторного бронхоспазма и гиперреактивности бронхов. В результате воспаления формируется увеличение продукции провоспалительных цитокинов, повышения гиперчувствительности бронхов, нарушения

нейрорегуляторных механизмов, вследствие парасимпатической гиперреактивности [2]. Мы наблюдали это в нашем исследовании, зарегистрировав преимущественную парасимпатикотонию у детей с острыми бронхитами. Было важно, что после терапии в 1-й группе количество таких пациентов статистически значимо уменьшилось на 7-е сутки, что и обусловило их более быструю позитивную клиническую динамику. При применении фитопрепарата мы регистрировали нормализующий эффект на автономную регуляцию, с ослаблением парасимпатической стимуляции, но без нежелательного адренергического воздействия.

Таблица 3

**Количество детей с отклонениями показателей вегетативной нервной системы на 7-е сутки терапии**

Признак	1-е сутки		7-е сутки	
	Группы детей (n = 30)			
	1	2	1	2
Эйтония	7 (23,3%)	8 (26,7%)	19 (63,3%)* <sup>Δ</sup>	10 (33,3%)
Парасимпа-тикотония	15 (50,0%)	14 (46,7%)	3 (10,0%)* <sup>Δ</sup>	12 (40,0%)
Симпатикотония	8 (26,7%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)

**Примечания:**

1. \* – достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы ( $p < 0,05$ );  
 2. Δ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

**ВЫВОДЫ**

В группе пациентов, принимавших фитопрепарат, в дополнение к более быстрой клинической динамике, по данным спирографии имело место улучшение объективных показателей функции внешнего дыхания, характеризующих обструктивный компонент препятствия воздушному потоку. У детей с острым бронхитом после терапии фитопрепаратом период выздоровления сопровождается нормализацией показате-

лей функционирования вегетативной нервной системы и преобладанием эйтонии на фоне снижения числа регистрации парасимпатикотонии. Лечение острого бронхита у детей с использованием фитопрепарата нормализует показатели вегетативной регуляции и функционирования сердечно-сосудистой системы, что способствует более быстрому и эффективному купированию клинических симптомов с восстановлением функции внешнего дыхания.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Nesterenko Z. V. Recurrent bronchitis as a clinical variant of functional changes of the respiratory system in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017; 8 (5): 44–48.
- Юренив Г. Л., Юренива-Тхоржевская Т. В. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия. *Практическая пульмонология*. 2014; 1: 22–29.
- Strelkova M., Senatorova G. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children. *Inter collegas*. 2018; 5 (3): 143–147.
- Golden E. P., Bryarly M. A., Vernino S. Seronegative autoimmune autonomic neuropathy: a distinct clinical entity. *Clinical Autonomic Research*. 2018; 28 (1): 115–123.
- Hijikata T., Baba E., Shirokane K., Tsuchiya A., Nomura M. Subarachnoid hemorrhage due to de novo dissecting vertebral artery aneurysm in a patient with Guillain-Barré syndrome. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2019; 7 (6): 341–343.
- Reißenweber-Hewel H. *Kampo-Medizin: Effektive und differenzierte Therapie bei Bronchitis*. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur*. 2017; 60 (4): 46–49.
- Bando H., Toyoda K., Hisa Y. Autonomic

nervous system. Neuroanatomy and Neurophysiology of the Larynx. – Springer, Tokyo. 2016; 29–44.

8. Елисеєва Т. И., Балаболкин И. И., Ошевєнский Л. В., Прахов А. В. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. Диагностические и прогностические аспекты: Монография. Н. Новгород: Изд-во ННГУ. 2009; 151.

9. Себекина О. В., Ненашева Н. М. Антихолинэргические препараты в терапии бронхиальной астмы. Астма и аллергия. 2019; 1: 43–48.

10. Охотнікова О. М., Дуда Л. В. Бронхообструкция у детей: многообразие причин, многоликость проявлений, сложность диагностики и выбора индивидуальной терапии. Педиатрия. Восточная Европа. 2018; 3: 440–458.

*Стаття надійшла до редакції 17.10.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.9](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.9)

**Л. С. Овчаренко, Т. В. Слуцкая, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. В. Самохин, А. В. Кряжев**  
 Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»  
 Запорожье, Украина

**L. S. Ovcharenko, T. V. Slutskaia, A. A. Verteheli, T. G. Andrienko, I. V. Samokhin, A. V. Kryazhev**  
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
 Zaporizhzhia, Ukraine

## ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ БРОНХИТАХ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

### Recurrent bronchitis immunomodulation in children with vertebrobasilar arterial system syndrome

#### Резюме

**Цель работы.** Повышение эффективности иммунопрофилактики рекуррентных бронхитов (РБ) у детей в возрасте от 7 до 12 лет с синдромом вертебробазилярной артериальной системы (СВБАС).

**Материалы и методы.** Обследовано 60 детей в возрасте от 7 до 12 лет с РБ и СВБАС. Сформировано 2 группы (по 30 детей в каждой): 1) дети с РБ и СВБАС, получающие  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) по 300 мг в сутки во время еды в течение 60 дней; 2) дети с РБ и СВБАС, получающие поливитамины в профилактической суточной дозе во время еды в течение 60 дней. Состояние иммунитета оценивалось данным показателем фагоцитоза, количеству CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95; сывороточного уровня IgA, IgG, IgM, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и секреторного sIgA в слюне.

**Результаты.** При применении  $\omega$ -3 ПНЖК снижается частота регистрации низких показателей фагоцитарного индекса (на 16,7%,  $p < 0,05$ ), фагоцитарного числа (на 28,4%,  $p < 0,05$ ), индекса завершенности фагоцитоза (на 15,0%,  $p < 0,05$ ), индекса спонтанного НСТ-теста (на 10,0%,  $p < 0,05$ ), содержания CD16 (на 10,0%,  $p < 0,05$ ); уменьшается количество детей с повышением содержания CD3 (на 21,7%,  $p < 0,05$ ), CD8 (на 15,0%,  $p < 0,05$ ), CD19 (на 16,7%,  $p < 0,05$ ), CD25 (на 31,6%,  $p < 0,05$ ), CD95 (на 18,4%,  $p < 0,05$ ), сывороточного IgG

#### Abstract

**Purpose of the study.** To increase of recurrent bronchitis (RB) immunoprophylaxis effectiveness in children aged 7 to 12 years with the vertebrobasilar arterial system syndrome (VBASS).

**Materials and methods.** 60 children aged 7 to 12 years with RB and VBASS were examined. Two groups were formed (30 children each): 1) children with RB and VBASS receiving  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) at 300 mg per day during meals for 60 days; 2) children with RB and VBASS receiving multivitamins in a prophylactic daily dose during meals for 60 days. The state of immunity was assessed by data on phagocytosis, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95; serum levels of IgA, IgG, IgM, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and secretory sIgA in saliva.

**Results.** When  $\omega$ -3 PUFA is used, the frequency of registration of low indices of phagocytic index decreases (by 16,7%,  $p < 0,05$ ), phagocytic number (by 28,4%,  $p < 0,05$ ), index of phagocytosis completion (by 15,0%,  $p < 0,05$ ), the spontaneous NST-test index (by 10,0%,  $p < 0,05$ ), the CD16 content (by 10,0%,  $p < 0,05$ ); the number of children decreases with an increase in CD3 (by 21,7%,  $p < 0,05$ ), CD8 (by 15,0%,  $p < 0,05$ ), CD19 (by 16,7%,  $p < 0,05$ ), CD25 (by 31,6%,  $p < 0,05$ ), CD95 (by 18,4%,  $p < 0,05$ ), serum IgG (by 11,7%,  $p < 0,05$ ), IgM (by 31,7%,  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  (by 30,0%,  $p < 0,05$ ) and decreased IgA level (by 15,0%,  $p < 0,05$ ), saliva sIgA (by 31,6%,  $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** The use of  $\omega$ -3 PUFA is an effective remedy for RB immunoprophylaxis in children with

(на 11,7%,  $p < 0,05$ ), IgM (на 31,7%,  $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  (на 30,0%,  $p < 0,05$ ) и сниженного уровня IgA (на 15,0%,  $p < 0,05$ ), sIgA слюны (на 31,6%,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Использование  $\omega$ -3 ПНЖК является эффективным средством иммунопрофилактики РБ у детей с СВБАС, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммунотропного влияния – защитным и противовоспалительным.

**Ключевые слова:** дети, полиненасыщенные жирные кислоты, иммунитет, профилактика.

При терапии рекуррентных бронхитов (РБ) у детей нередко имеет место нерационального использования различных лекарственных средств (антибиотиков, иммуностимуляторов), не учитывая, что этиологией данных заболеваний служат вирусы, а любое прямое иммунотропное воздействие может нарушить процесс нормального становления врожденного и адаптивного иммунитета растущего организма ребенка, приводя к формированию иммунопатологических состояний.

В связи с этим необходимо использование средств, способных оказывать эффективное воздействие на физиологические механизмы противовирусной защиты без прямой стимуляции иммунного ответа с противовоспалительным компонентом. Одним из решений данной задачи является использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК).

Иммунотропная активность  $\omega$ -3 ПНЖК доказана их способностью выступать в качестве предшественников различных классов физиологически активных эйкозаноидов, которые лежат в основе иммуноактивных и противовоспалительных свойств данных субстанций. Существуют доказательства того, что практическое применение  $\omega$ -3 ПНЖК потенциально способно предотвращать развитие острых инфекционных заболеваний у детей, в том числе – инфекций верхних дыхательных путей, гриппа, повторных острых бронхитов и бронхиолитов, пневмонии [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Учитывая единство нейро-иммунной регуляции, одним из состояний, способных нарушать нормальное течение защитных иммунных реакций, является синдром вертебро-базиллярной артериальной системы (СВБАС) (согласно МКБ-10: рубрика G 45.0 класса V – сосудистые заболевания нервной системы), синонимом которого является понятие «вертебробазиллярная недостаточность» – ухудшение функционирования мозга ввиду ослабления кровотока в базиллярной и позвоночных артериях, приводящее к функциональным расстройствам центральной нервной системы (ЦНС) [8]. Таким образом, использование  $\omega$ -3 ПНЖК особенно актуально у детей с СВБАС для повышения иммунной

VBASS, which is associated with the universal regulatory mechanism of immunotropic influence – protective and anti-inflammatory.

**Keywords:** children, polyunsaturated fatty acids, immunity, prevention.

сопротивляемости вирусным инфекциям дыхательных путей с одновременной профилактикой бактериальных осложнений.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности и безопасности профилактики РБ у детей в возрасте от 7 до 12 лет с СВБАС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 7 до 12 лет с РБ и СВБАС. По прохождении скрининга пациенты рандомизировались в 2 равнозначные группы (по 30 детей в каждой): 1) дети с РБ и СВБАС, получающие  $\omega$ -3 ПНЖК по 300 мг в сутки во время еды в течение 60 дней; 2) дети с РБ и СВБАС, получающие поливитамины в профилактической суточной дозе во время еды в течение 60 дней. Дети в группах наблюдения были сопоставлены по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии. Клинический метод состоял из оценки анамнеза, фенотипической характеристики ребенка, общеклинических методов обследования.

Кровь для исследования брали из кубитальной вены утром натощак. Определение состояния иммунитета проводилось методами прямого розеткообразования с эритроцитами, покрытыми моноклональными антителами к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95; тестом спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), определения индекса завершенности фагоцитоза, фагоцитарного числа, установление уровня IgA, IgG, IgM в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре. Количественное определение фактора некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови и секреторного sIgA в слюне проводилось методом ИФА на фотометре-анализаторе «Sunrise» («ТЕСАН» Австрия) с использованием ИФА тест-систем «альфа-ФНО-ИФА» и «Секреторный sIgA-ИФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Обследование проводилось в динамике.

Для статистической обработки полученных результатов использовался  $\phi$  критерий Фишера

(угловое преобразование), применяемый для проверки гипотезы о зависимости/независимости исследуемых дихотомических данных. При расчете относительного риска (используя таблицу 2 × 2) учитывали, что значения от 0 до 1 указывают на малую вероятность развития исследуемого события; отношение рисков равное 1 означает, что вероятность развития события одинакова в обеих группах; чем больше единицы отношение рисков, тем с большей вероятностью следует ожидать события в группе с данными в числителе. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием компьютерных программ пакета

STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0) при уровне значимости  $p = 0,05$ .

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей врожденного иммунитета у детей после  $90 \pm 10$  дней наблюдения представлена на рисунке 1.

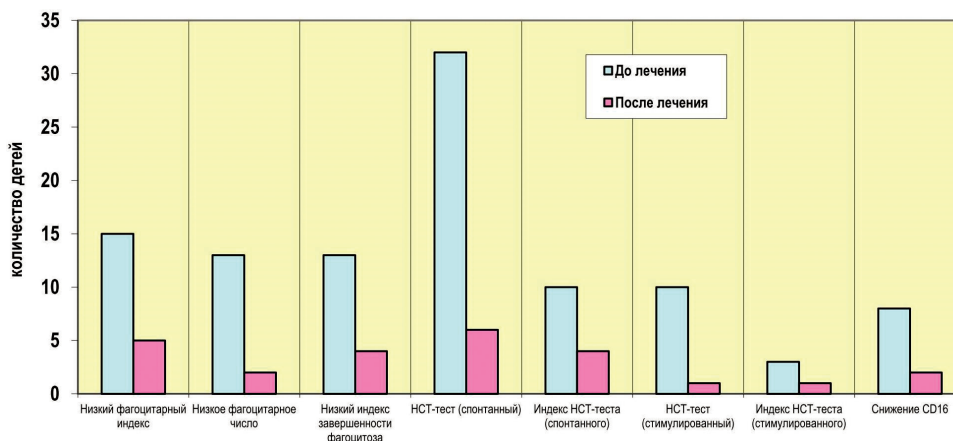


Рис. 1. Динамика показателей врожденного иммунитета на протяжении  $90 \pm 10$  дней наблюдения у детей с РБ и СВБАС, получавших  $\omega$ -3 ПНЖК

Анализ показателей врожденного иммунитета показал, что при применении  $\omega$ -3 ПНЖК статистически значимо снижается частота регистрации низких показателей фагоцитарного индекса (на 16,7%,  $p < 0,05$ ), фагоцитарного числа (на 28,4%,  $p < 0,05$ ), индекса завершения фагоцитоза (на 15,0%,  $p < 0,05$ ), индекса спонтанного НСТ-теста (на 10,0%,  $p < 0,05$ ), содержания CD16 (на 10,0%,  $p < 0,05$ ). Также установлено уменьшение количества детей с высокими показателями спонтанного НСТ-теста (на 43,3%,  $p < 0,05$ ), стимулированного стафилококком

НСТ-теста (на 27,7%,  $p < 0,05$ ). Позитивным результатом использования  $\omega$ -3 ПНЖК у детей 1-й группы было снижение ОР нарушений врожденного иммунитета в 3 (фагоцитарный индекс, индекс завершения фагоцитоза), 4 (число CD16) и более раз (фагоцитарное число, индекс спонтанного НСТ-теста, стимулированный стафилококком НСТ-тест).

Динамика показателей клеточного звена адаптивного иммунитета у детей после  $90 \pm 10$  дней наблюдения представлена на рисунке 2.

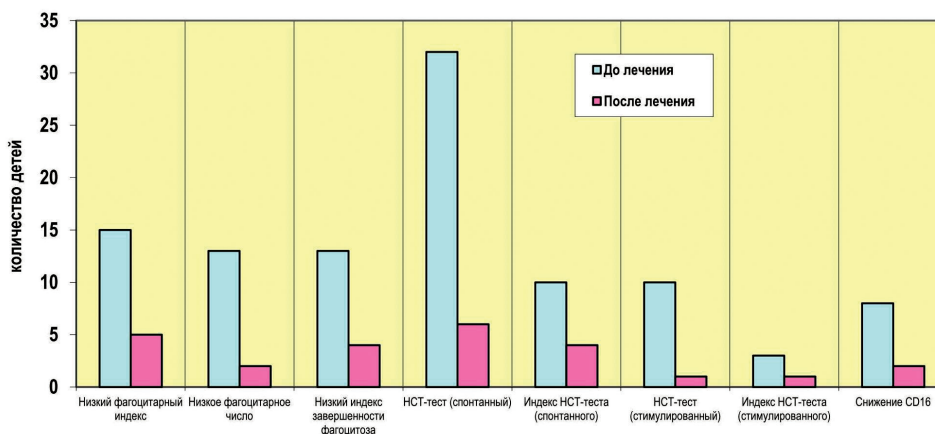


Рис. 2. Динамика показателей клеточного звена адаптивного иммунитета на протяжении  $90 \pm 10$  дней наблюдения у детей с РБ и СВБАС, получавших  $\omega$ -3 ПНЖК



Исследование динамики показателей клеточного звена адаптивного иммунитета демонстрирует статистически значимое уменьшение количества детей с повышением содержания CD3 (на 21,7%,  $p < 0,05$ ), CD8 (на 15,0%,  $p < 0,05$ ), CD19 (на 16,7%,  $p < 0,05$ ), CD25 (на 31,6%,  $p < 0,05$ ), CD95 (на 18,4%,  $p < 0,05$ ). После применения  $\omega$ -3 ПНЖК у детей 1-й группы более

чем в 2 раза снизился ОР увеличения абсолютно и относительного количества CD3, CD8, CD19, CD25, CD95, что указывает на восстановление параметров функционирования клеточного звена адаптивного иммунитета.

Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у детей после  $90 \pm 10$  дней наблюдения представлена на рисунке 3.

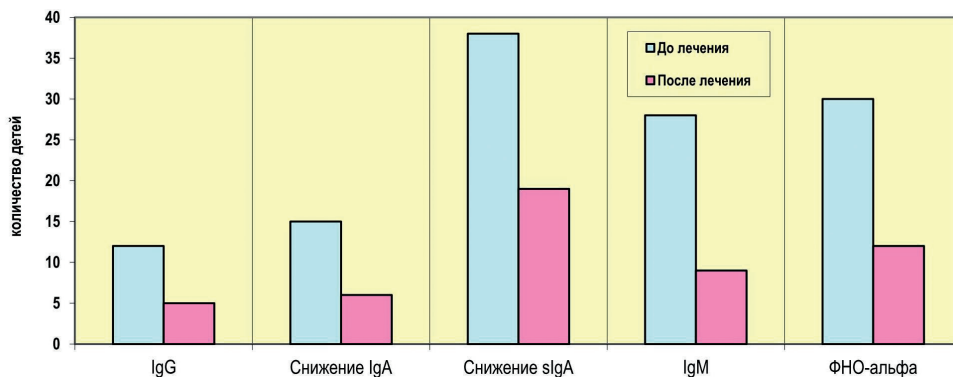


Рис. 3. Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета на протяжении  $90 \pm 10$  дней наблюдения у детей с РВ и СВБАС, получавших  $\omega$ -3 ПНЖК

Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета после применения  $\omega$ -3 ПНЖК у детей 1-й группы демонстрирует статистически значимое уменьшение числа эпизодов регистрации избыточного содержания сывороточного IgG (на 11,7%,  $p < 0,05$ ), IgM (на 31,7%,  $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  (на 30,0%,  $p < 0,05$ ) и сниженного уровня IgA (на 15,0%,  $p < 0,05$ ), sIgA слюны (на 31,6%,  $p < 0,05$ ). При использовании  $\omega$ -3 ПНЖК у детей 1-й группы от 2-х до 3-х раз

снизился ОР повышения сывороточного содержания IgG, IgM, ФНО- $\alpha$  и снижения концентрации IgA в сыворотке крови, sIgA в слюне.

В качестве интегральных клинических проявлений улучшения иммунологических показателей свидетельствуют данные о снижении заболеваемости ОРЗ детей 1-й группы наблюдения, по сравнению с детьми, которые не получали  $\omega$ -3 ПНЖК. Результаты анализа показаны на рисунках 4–6.

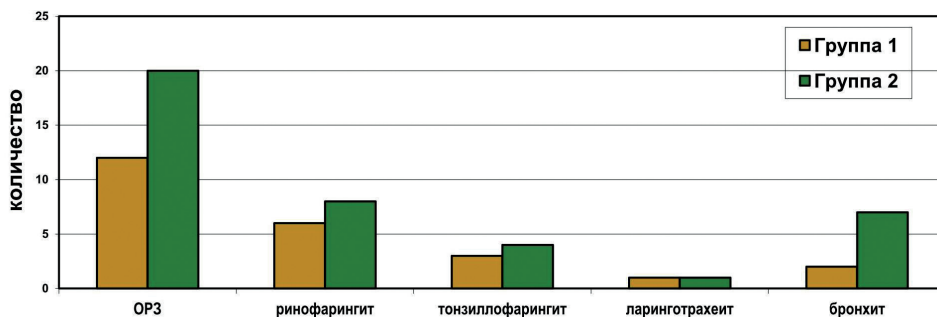


Рис. 4. Количество ОРЗ у детей групп наблюдения на протяжении  $90 \pm 10$  дней

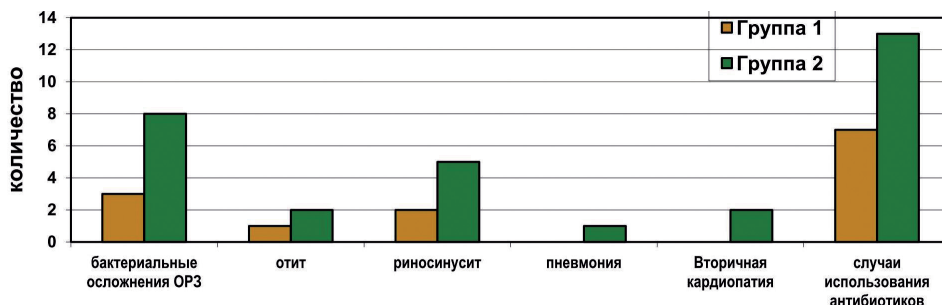


Рис. 5. Количество бактериальных осложнений ОРЗ у детей групп наблюдения на протяжении  $90 \pm 10$  дней

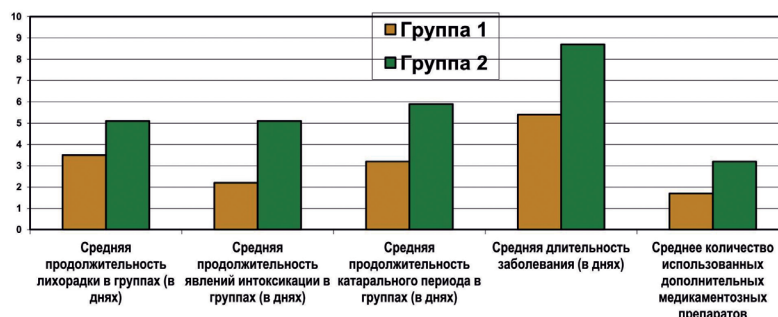


Рис. 6. Клинические параметры течения ОРЗ у детей групп наблюдения на протяжении  $90 \pm 10$  дней

Таким образом, при использовании  $\omega$ -3 ПНЖК динамика показателей врожденного иммунитета продемонстрировала улучшение поглощающей функции фагоцитоза, что было одним из факторов уменьшения микробной колонизации респираторного тракта. Уменьшилось количество детей с проявлениями высокой метаболической активности воспалительного процесса – спонтанным и стимулированным НСТ-тестом и снизился ОР нарушений врожденного иммунитета, что свидетельствует об успешности использования метаболической иммуномодуляции  $\omega$ -3 ПНЖК.

Анализ показателей клеточного звена адаптивного иммунитета продемонстрировал уменьшение количества детей с активированными лимфоцитами и снижение ОР такой активации в дальнейшем, что указывало на нормализацию баланса про- и противовоспалительных процессов.

Подобная тенденция была отмечена в отношении динамики показателей гуморального звена адаптивного иммунитета в виде уменьшения количества детей с избыточным сывороточным уровнем IgG и восстановлением концентрации sIgA слюны, что способствовало усилению противомикробной защиты непосредственно на поверхности слизистых оболочек респираторного тракта со снижением ОР развития таких нарушений. Статистически значимое уменьшение количества детей с высоким сывороточным уровнем ФНО- $\alpha$  также продемонстрировало эффективность выбранной тактики противовоспалительного воздействия.

Полученные иммунологические изменения были отражением более быстрой эрадикации возбудителей ОРЗ у пациентов, получавших  $\omega$ -3 ПНЖК, что проявилось снижением заболеваемости ОРЗ и сокращением их продолжительности, уменьшением количества детей с 4 и более ОРЗ в течение года, с 2 и более бактериальными осложнениями ОРЗ, с 2 и более эпизодами использования антибиотиков для лечения

бактериальных осложнений ОРЗ со снижением ОР формирования частой заболеваемости.

Таким образом, практическое использование  $\omega$ -3 ПНЖК дает возможность решать важные тактические и стратегические задачи терапии и профилактики РБ у детей с СВБАС, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммуотропного влияния – защитным и противовоспалительным, в зависимости от исходного состояния иммунной активности. Данные эффекты открывают реальные перспективы безопасного иммуномодулирующего воздействия в педиатрической практике через метаболические механизмы регуляции синтеза и функционирования иммунокомпетентных клеточных структур.

## ВЫВОДЫ

1. Иммуотропное действие  $\omega$ -3 ПНЖК у детей с РБ и СВБАС в возрасте от 7 до 12 лет характеризовалось усилением функционирования врожденного иммунитета (увеличения фагоцитарного индекса, индекса завершенности фагоцитоза, числа натуральных киллерных клеток CD16) и адаптивного иммунитета (увеличение числа CD8, концентрации сывороточных IgG и IgA, секреторного sIgA слюны).

2. Иммуномодулирующая направленность  $\omega$ -3 ПНЖК у детей с РБ и СВБАС проявилась в ограничении провоспалительной настроенности иммунной системы в виде снижения НСТ-теста, количества CD25 и уменьшения сывороточного содержания ФНО- $\alpha$  при отсутствии сопутствующей иммуносупрессии противомикробного защитного потенциала.

3. Хорошая переносимость и безопасность  $\omega$ -3 ПНЖК на протяжении 60-дневного применения у детей с РБ и СВБАС в возрасте от 7 до 12 лет позволяет рекомендовать данный подход в качестве средства иммунопрофилактики заболеваний респираторного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brenna J.T., Salem Jr N., Sinclair A.J., Cunnane S.C. Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated

fatty acids in humans. Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids. 2009; 80: 85–91.

2. Lee H.-S., Barraza-Villarreal A., Hernandez-Vargas H. et al. Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with  $\omega$ -3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (2): 480–487.
3. Birch E.E., Khoury J.C., Berseth C.L. et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J. Pediatr.* 2010; 156 (6): 902–906.
4. Thienprasert A., Samuhaseneetoo S., Popplestone K. et al. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized double-blind, placebo-controlled intervention trial. *J. Pediatr.* 2009; 154: 391–395.
5. Pastor N., Soler B., Mitmesser S.H. et al. Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2006; 45 (9): 850–855.
6. Carlo T. Levy B.D. Molecular Circuits of Resolution in Airway Inflammation. *ScientificWorldJournal.* 2010; 10: 1386–1399.
7. Minns L.M., Kerling E.H., Neely M.R. et al. Toddler formula supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) improves DHA status and respiratory health in a randomized, double-blind, controlled trial of US children less than 3 years of age. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids.* 2010; 82: 287–293.
8. Siniscalchi A., Sztajzel R., Malferrari G., Gallelli L. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior Circulation Stroke. *Hospital Topics.* 2017; (2): 1–3.

*Стаття надійшла до редакції 21.10.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.10](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.10)**С. Н. Гриценко, О. С. Лашкул***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»**Запорожье, Украина*<sup>1</sup>*КНП «Запорожская областная клиническая больница»**Запорожье, Украина***S. N. Gritsenko, O. S. Lashkul***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»**Zaporizhzhia, Ukraine*<sup>1</sup>*KNP «Zaporozhye Regional Clinical Hospital»**Zaporizhzhia, Ukraine*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ (ERAS) В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ С ПОЗИЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГА

### Application of the accelerated rehabilitation protocol (ERAS) in the perioperative period from the position of an anesthesiologist

#### Резюме

**Цель исследования.** Оценить влияние использования концепции ускоренной мультимодальной реабилитации на течение послеоперационного периода.

**Материалы и методы.** В исследованиях приняли участие 49 больных, рандомизированных методом конвертов на две группы. В основной группе (30 больных) применяли протокол ускоренной мультимодальной реабилитации. В группе сравнения (19 больных) использовали традиционной Периперационная режим. В обеих группах влагалищной гистерэктомия с лапароскопической поддержкой проводили под комбинированной общей анестезией с ИВЛ. Анальгезия фентанилом (3–5 мкг/кг/ч) и эпидурально 0,5% раствор бупивакаина (6 мл). Объем инфузии в основной группе 5 мл/кг/ч, в группе сравнения 10 мл/кг/час. Неинвазивный мониторинг осуществляли аппаратом «Leon» (SpO<sub>2</sub>, АД, ЧСС, капнограмме), учитывали почасовой диурез. В послеоперационном периоде в обеих группах 24 часа использовали продолженную эпидуральную анальгезию небольшими болюс 0,25% раствора бупивакаина (4 мл/ч) в сочетании с системным введением декскетопрофена (100–150 мг/сут) + кеторолака (60 мг/сут) + парацетамола (2000 мг/сут).

#### Abstract

**Introduction.** Application of laparoscopic techniques corresponds to the principles of the ERAS maximally.

**Aim** – assess the impact of the early multimodal rehabilitation concept use on the postoperative period.

**Material and methods.** The study involved 49 patients who were randomized by method of envelopes into two groups. In the basic group (30 patients) a multimodal protocol of early rehabilitation was used. In the control group (19 patients) a traditional perioperative regimen was performed. In both groups, vaginal hysterectomy with laparoscopic support under general anesthesia combined with mechanical ventilation was carried out. Fentanyl analgesia (3–5 mcg/kg/hr), and 0,5% bupivacaine solution into epidural space (6,8 mL). The volume of the infusion in the main group was 6 ml/kg/h, in the control group – 10 ml/kg/hr. Noninvasive monitoring carried by monitor "Leon" (blood pressure, heart rate, capnogram), the hourly diuresis. Postoperatively the two groups used 24 hours prolonged epidural small boluses of 0,25% bupivacaine solution (4 ml/hour) in combination with systemic administration of dexketoprofen (100–150 mg/day) + ketorolac (60 mg/day) + paracetamol (2000 mg/day).

**Result.** The groups were homogeneous in

**Результаты исследования.** Группы были однородны по анамнестическому (начало менструации, количество беременностей, родов, аборт, выкидышей), антропометрическим и демографическим характеристикам, по длительности операций и начальным показателям систолического и диастолического, среднего артериального давления и ЧСС. После операций койко-день у пациенток основной группы (ERAS) был значительно короче ( $5,00 \pm 0,26$ ), чем у пациенток контрольной группы без ERAS ( $7,16 \pm 0,40$ ),  $p < 0,05$ .

**Вывод.** Оптимальная анестезиологическая тактика позволяет быстро экстубировать больного и эффективно устранить послеоперационную боль в первые 24 часа. Использование протокола ранней мультимодальной реабилитации сокращает сроки восстановления пациенток после вагинальной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой.

**Ключевые слова:** ускоренная реабилитация, лапароскопия, вагинальная гистерэктомия

Протоколы ускоренной реабилитации (ERAS) внедрены в разных областях хирургии еще с 90-х годов прошлого столетия и направлены на уменьшение послеоперационных осложнений, сокращение времени восстановления больного и стоимости лечения. В рамках программы ERAS анестезиологическое пособие является одной из важных составляющих. В традиционных условиях роль анестезиолога ограничивается обеспечением анестезии при операциях и наблюдением в палатах интенсивной терапии. Дальнейшее лечение осуществляется врачами профильного отделения. В рамках программы ERAS анестезиолог занимает одно из ведущих мест в мультидисциплинарной команде специалистов и принимает активное участие на всех этапах лечения. На предоперационном этапе роль анестезиолога заключается в оценке и соответствующей коррекции сопутствующей патологии для снижения операционного риска, интраоперационно – в применении современных методов анестезии и аналгезии, позволяющих достичь ранней мобилизации пациента, в использовании индивидуальной целенаправленной инфузионной терапии, в послеоперационный период – адекватном обезболивании, профилактике тошноты и рвоты, что позволяет обеспечить раннее энтеральное питание пациентам. Наиболее эффективным является применение стандартизированного анестезиологического протокола ведения пациентов с использованием анестетиков и релаксантов короткого действия и методов регионарной анестезии, в частности эпидуральной. Предпочтительным является участие одного и того же анестезиолога при дооперационной консультации, во время опе-

anamnestic (onset of menstruation, number of pregnancies, childbirth, abortion, miscarriage), anthropometric and demographic characteristics, duration of operations and the beginning levels of systolic, diastolic, mean arterial pressure and heart rate. The volume of blood loss (ml) in patients with ERAS was ( $282 \pm 22$ ), in patients of the control group – ( $347 \pm 21$ ),  $p < 0,05$ . Intraoperative gemohydrobalance (ml) in patients with ERAS was ( $547 \pm 57$ ), in the control group – ( $942 \pm 62$ ),  $p < 0,05$ . The postoperative hospital stay in patients of the main group (ERAS) was significantly shorter ( $5,00 \pm 0,26$ ) than in the control group of patients without ERAS ( $7,16 \pm 0,40$ ),  $p < 0,05$ .

**Conclusion.** Optimal anesthetic tactic allows patients to be fast extubated and to eliminate postoperative pain in the first 24 hours effectively. Using the early multimodal rehabilitation protocol reduces the time of patient recovery after vaginal hysterectomy with laparoscopic assistance.

**Keywords:** multimodal strategy, laparoscopy, vaginal hysterectomy.

рации и в послеоперационном периоде, а также участие анестезиологов в обходе в отделении [1].

Максимально принципам ERAS соответствует применение малоинвазивных лапароскопических технологий. Растущий интерес к этой программе отражается в абдоминальной хирургии, онкологии, гинекологии, урологии и других хирургических дисциплинах [2].

Появление новых ингаляционных анестетиков, в частности севофлюрана, позволило принять активное участие анестезиолога в реализации некоторых пунктов этой программы, в частности в оперативной гинекологии. Очевидное преимущество ингаляционных анестетиков, возможность быстрой индукции, хорошая управляемость анестезией и глубиной наркоза, короткий период пробуждения, а в комбинации с эпидуральной аналгезией позволяет снизить реакцию организма на хирургический стресс, ускорить выздоровление за счет ранней активизации и сократить пребывание пациента в стационаре [3].

Выделяют до 20 пунктов программы ERAS. Подавляющее большинство пунктов имеют высокую степень достоверности с позиции доказательной медицины. Анестезиолог принимает активное участие в реализации нескольких пунктов программы ERAS (эпидуральная аналгезия, короткодействующие анестетики, релаксанты, а также ограничение объема инфузии кристаллоидных растворов во время анестезии и, в частности, в оперативной гинекологии с применением лапароскопических методик [4].

Удаление матки является самой распространенной гинекологической операцией в мире. Большинство гистерэктомий продолжает выполняться абдоминальным доступом [5].

Тем не менее, влияние ранней реабилитации после влагалищной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой остается недостаточно изученной [3].

### ЦЕЛЬ ИСЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние применения концепции ранней мультимодальной реабилитации на течение послеоперационного периода при влагалищной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 49 больных, рандомизированных методом конвертов на две группы. В основной группе (30 больных) применяли протокол ранней мультимодальной реабилитации. Предоперационный период: информирование и обучение пациента; отказ от подготовки кишечника и от голодания; использование пищевых углеводных смесей; профилактика тромбоэмболических осложнений. Интраоперационный период: антибиотика профилактика; регионарная (эпидуральная анальгезия); использование анестетиков короткого действия; ограничение послеоперационной инфузионной терапии; отказ от рутинной назогастральной интубации; отказ от использования дренажей; малоинвазивные техники операции. Послеоперационный период: эффективное обезболивание; неопиоидные анальгетики; профилактика тошноты и рвоты; ранняя мобилизация (после регрессии эпидурального блока); раннее энтеральное питание.

В группе сравнения (19 больных) использовали традиционный периоперационный режим: более длительный режим голода до операции (пациентка не ест после ужина накануне операции). Мобилизация и прием жидкой пищи через 24 часа после операции. Мочевой катетер в течение 24–48 часов после операции находился в мочевом пузыре.

В обеих группах вагинальную гистерэктомию с лапароскопической поддержкой проводили под комбинированной общей анестезией с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). В премедикацию включали накануне атарактик, за 12 часов до операции – клексан 0,4 мл подкожно. На операционном столе вводили атропин 0,01 мг/кг, блокатор  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибитор ЦОК-1 и ЦОК-2 (декскетопрофен – 50 мг внутривенно). На начальных этапах индукции выполняли денитрогенизацию в течение 4–10 минут с преоксигенацией 100%  $O_2$ . Индукцию осуществляли севофлюраном 6–8 об% и газотоком 6 л/мин в течение 3–4 минут на спонтанной вентиляции или прополофом – 2 мг/кг с ИВЛ аппаратом «Leon» кислородно-воздушной смесью. В индукцию включали фентанил (0,2 мг). Ингаляцию газовой смеси на этапах индукции во всех случаях проводили по

полуоткрытому контуру с высоким газовым потоком (> 4л/мин). Интубацию трахеи выполняли после миоплегии дитилином 2 мг/кг или тракриумом 0,5–0,6 мг/кг. Насыщали больного севофлюраном в дозе 4 об% с газотоком 4 л/мин в течение 4 минут ( $FiO_2 - 0,5$ ). Затем снижали газоток до 2 л/мин и севофлюран до 2%. Анальгезия фентанилом (3–5 мкг/кг/час) и эпидурально 0,5% раствор бупивакаина (6,0 мл). В обеих группах вагинальную гистерэктомию с лапароскопической поддержкой проводили под комбинированной общей анестезией с ИВЛ. За 7–10 мин до окончания операции газоток в контуре повышали и полностью прекращали подачу газовых анестетиков. Объем инфузии в основной группе 5–6 мл/кг/час, в группе сравнения 10 мл/кг/час. В периоперационное обезболивание включали НПВС (декскетопрофен, кеторолак, парацетамол). Неинвазивный мониторинг осуществляли монитором «Leon» ( $StO_2$ , АД, ЧСС, капнограмма), учитывали почасовой диурез.

В послеоперационном периоде в обеих группах 24 часа использовали продленную эпидуральную анальгезию небольшими болюсами 0,25% раствора бупивакаина (4 мл/час) в комбинации с системным введением декскетопрофена (100–150 мг/сутки) + кеторолака (60 мг/сутки) + парацетомола (2000 мг/сутки).

Полученные результаты обработаны в зависимости от распределения непараметрическим (тест Манна-Уитни) и параметрическим (t-критерий Стьюдента) методами с использованием пакета статистического анализа программы Microsoft Excel 2013. За уровень статистической значимости принималась величина  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены анамнестические, антропометрические, демографические характеристики, длительность операций, исходные показатели среднего артериального давления и ЧСС.

Группы однородны по анамнестическим (начало менструаций, количество беременностей, родов, аборт, выкидышей), антропометрическим и демографическим характеристикам, по длительности операций, исходным показателям среднего артериального давлений и ЧСС.

Интраоперационный период. На этапах анестезии и операции в обеих группах отмечали однонаправленное снижение среднего артериального давления на 10–12% от исходных показателей, увеличение ЧСС на 8–10%, что свидетельствовало о минимальном влиянии севофлюрана на гемодинамику.

Сознание восстанавливалось спустя 7–10 минут и через 15–20 минут после восстановления мышечного тонуса интубационную трубку извлекали.

В таблиці 2 приведені показателі інтраопераційної кровопотери. В основній групі об'єм кровопотери на 22,9% менше, ніж в групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Показателі діуреза в групі

пахи достовірно не відзначалися. Положительний інтраопераційний гемогідробаланс в групі з ERAS був майже в два рази меншим, ніж в групі порівняння.

Таблиця 1

**Анамнестическіє, антропометрическіє, демографіческіє характеристики, тривалість операцій і вихідні показателі середнього артеріального тиску і ЧСС ( $M \pm m$ )**

Показатель	Вагінальна ERAS	Вагінальна без ERAS	P
Начало менструации, лет	13,90 ± 0,26	13,58 ± 0,27	>0,05
Беременность	4,25 ± 0,43	5,16 ± 0,50	>0,05
Роды	1,65 ± 0,11	2,16 ± 0,30	>0,05
Аборты	2,15 ± 0,42	2,58 ± 0,36	>0,05
Выкидыши	0,45 ± 0,26	0,37 ± 0,17	>0,05
Рост, см	163,55 ± 1,63	162,83 ± 1,88	>0,05
Вес, кг	77,45 ± 3,32	75,11 ± 4,36	>0,05
Длительность операций, мин	92,50 ± 6,95	106,84 ± 4,76	>0,05
СрАД, мм рт.ст.	92,75 ± 1,24	93,95 ± 2,00	>0,05
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	80,10 ± 1,19	80,31 ± 1,15	>0,05
Возраст, лет	56,05 ± 2,84	55,79 ± 2,63	>0,05

Таблиця 2

**Показатели интраоперационной кровопотери, диуреза и гемогидробаланса при трансвагинальных операциях с лапароскопической поддержкой ( $M \pm m$ )**

Показатель	Вагінальна гістеректомія з ERAS, n=30	Вагінальна гістеректомія без ERAS, n=19	P
Объем кровопотери, мл	282,50 ± 22,15	347,37 ± 20,76	<0,05
Объем диуреза, мл	320,50 ± 22,48	315,79 ± 17,54	>0,05
Гемогидробаланс, мл	546,60 ± 57,08	942,11 ± 61,80	<0,05

Післяопераційний період. Для оцінки рівня болю використовували 100-миліметрову візуально-аналогову шкалу (ВАШ). При оцінці болю по ВАШ в спокої, як видно з таблиці 3, виявлена статистична значима різниця

на етапах дослідження 6 і 24 години. Тим не менше, на етапах дослідження рівень болю у пацієнтів групи порівняння не перевищував 20 мм, що свідчувало про адекватну анальгезію в спокої. Рівень болю при кашлі приведений в таблиці 4.

Таблиця 3

**Оценка уровня боли по ВАШ в покое, мм ( $M \pm m$ )**

Период	ВАШ (ERAS), n=30	ВАШ (без ERAS), n=19	p
Через 6 ч	8,71 ± 0,52	12,40 ± 0,71	<0,05
Через 24 ч	17,15 ± 0,62	19,51 ± 0,74	<0,05

Таблиця 4

**Оценка уровня боли по ВАШ при кашле, мм ( $M \pm m$ )**

Период	ВАШ (ERAS), n=30	ВАШ (без ERAS), n=19	p
Через 6 ч	25,06 ± 1,23	34,40 ± 1,51	<0,05
Через 24 ч	32,13 ± 1,75	41,21 ± 3,28	<0,05

Рівень болю при кашлі в групі порівняння перевищував рівень болю в основній групі, ста-

стистична різниця визначалась через 6 годин і 24 години, але був незначально вище 30 мм, що

требовало дополнительного введения анальгетиков.

В таблице 5 приведены средние сроки извлечения катетеров и дренажей.

Мочевой катетер и дренаж в основной группе

удаляли на 1 сутки, в группе сравнения на вторые сутки ( $p < 0,05$ ).

В таблице 6 приведены сроки восстановления перистальтики и активизации больных.

Таблица 5

Сроки извлечения мочевого и венозного катетеров, дренажей в послеоперационном периоде у больных при трансвагинальных операциях ( $M \pm m$ )

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с ERAS, n=30	Вагинальная гистерэктомия без ERAS, n=19	P
Мочевой катетер, час	15,70 ± 1,27	28,53 ± 2,99	<0,05
Венозный катетер, час	19,00 ± 2,04	19,47 ± 0,59	>0,05
Дренаж, час	14,25 ± 1,13	34,89 ± 3,91	<0,05

Таблица 6

Показатели восстановления перистальтики и активизации у больных при трансвагинальных операциях, ( $M \pm m$ )

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с ERAS, n=30	Вагинальная гистерэктомия без ERAS, n=19	P
Перистальтика, час	6,65 ± 0,17	13,11 ± 1,14	<0,05
Активизация, час	14,00 ± 1,04	18,16 ± 0,92	<0,05

Восстановление перистальтики и возможность вертикализация пациенток основной группы наступало раньше, чем у пациенток группы сравнения.

В таблице 7 приведены показатели послеоперационного койко-дня у больных при трансвагинальных операциях ( $M \pm m$ )

Таблица 7

Послеоперационный койко-день у больных, которым проведено оперативное лечение трансвагинальным доступом, ( $M \pm m$ )

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с ERAS, n=30	Вагинальная гистерэктомия без ERAS, n=19	P
Послеоперационный койко-день, сутки	5,00 ± 0,26	7,16 ± 0,40	<0,05

Послеоперационный койко-день у пациенток основной группы (ERAS) был значительно короче, чем у пациенток группы сравнения без ERAS.

позволила эффективно устранить послеоперационную боль в покое и при кашле в первые сутки.

2. Использование протокола ERAS сократило сроки восстановления пациенток после влагалищной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой.

## ВЫВОДЫ

1. Оптимальная анестезиологическая тактика

## ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part I, G. Nelson, A.D. Altman, A. Nick [et al.]//Gynecologic Oncology. 2016. Vol. 140. 2. P. 313–322.

мультиmodalная стратегия ведения хирургических больных / М.И. Мизитова, Э.П. Мустафин// Казанский мед. журнал. 2012. 5. С. 792–802.

3. Wodlin N.B. The development of fast-track principles in gynecological surgery/N.B. Wodlin, L. Nilsson//Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013. Vol. 92 (1). P. 17–27.

2. Мизитова М.И. Fast Track хирургия –



4. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part II, G. Nelson, A.D. Altman, A. Nick [et al.]// Gynecologic Oncology. 2016. Vol. 140. 2. P.323–332.

5. Wright J.D. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in United States / J.D. Wright, T.J. Herzog, J. Tsui [et al.]// Obstet.Gynecol. 2013. Vol. 122. P. 233–241.

*Стаття надійшла до редакції 18.10.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.11](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.11)

А. А. Ковалев, Н. Н. Волошина, А. Н. Рябошапка, К. А. Ковалев

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

O. O. Kovalyov, N. N. Voloshina, A. M. Riaboshapka, K. A. Kovalyov

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

## ОБНАРУЖЕНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ САМОЗАБОРА (SELF SAMPLING): НОВАЯ МОДЕЛЬ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

### Detection of human papilloma virus by «Self sampling»: a new model of cervical cancer screening

#### Резюме

В статье представлены преимущества скрининга рака шейки матки на основе выявления онкогенных штаммов вируса папилломы человека перед традиционным цитологическим скринингом методом PAP-теста. Метод самозабора *Self sampling* с помощью инструмента *Quintip* компании *AproviX* (Швеция) позволяет увеличить процент женщин, участвующих в национальных программах популяционного скрининга, что приведет к улучшению показателей заболеваемости и смертности женского населения от рака шейки матки.

**Ключевые слова:** скрининг рака шейки матки, вирус папилломы человека, метод самозабора *Self sampling*.

#### Abstract

The article presents the advantages of screening cervical cancer based on the detection of oncogenic strains of human papillomavirus compare to traditional cytological screening using the PAP test. *Self sampling* using *AproviX's Quintip* tool (Sweden) allows to increase the percentage of women participating in national population screening programs, which will lead to an improvement in the incidence and mortality rates of the female population from cervical cancer.

**Keywords:** cervical cancer screening, human papillomavirus, *Self sampling* method.

Примерно 20% человеческих раков являются вирус-ассоциированными [18].

Сегодня достоверно известно о семи онкогенных РНК и ДНК вирусах, которые являются причиной развития Т- и В-клеточной лимфомы, волосато-клеточного лейкоза, саркомы Капоши, гепатоцеллюлярного рака, а также вызывают рак шейки матки, ано-генитальные карциномы, рак полости рта, рак назо-фаринкса [20].

Двух-цепочечный ДНК папиллома вирус является объектом наиболее активного изучения [5].

Исследование механизмов вирусного канцерогенеза позволило изменить программы профилактики и скрининга рака шейки матки [24, 39].

Новая модель скрининга на основе выявления ДНК онкогенных штаммов вируса с помощью

метода забора (SELF SAMPLING) наиболее эффективна в условиях пандемии COVID-19.

#### ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Семейство вирусов папилломы человека (ВПЧ) было открыто в 1972 году Stefania Jabłońska [32].

Наиболее важный вклад в изучение этих канцерогенных вирусов внес Harold zur Hausen, лауреат Нобелевской премии 2008 года [40].

Группа вирусов из семейства ВПЧ включает 27 видов, 5 родов и более 170 штаммов.

У человека папилломавирусы могут вызывать появление остроконечных кондилом, бородавок и злокачественных опухолей. Онкогенными

являются 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66 штаммы, которые по классификации МАИР относятся к биологическим канцерогенам 1А класса [12,13].

Вирус папилломы человека в 100% ассоциирован с раком шейки матки, в 90% с анальным раком, в 40% с раком вагины и вульвы, в 50% с раком пениса, в 30% с раком орофаринкса и редко (2,5%) с раком полости рта и гортани [30, 31].

Дискутируются вопросы роли ВПЧ в канцерогенезе рака мочевого пузыря, предстательной железы, рака яичника, рака молочной железы, и даже немелкоклеточного рака легкого у молодых женщин, однако эти предположения требуют веских доказательств.

### ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки связан с сексуальной активностью человека.

После внедрения в организм женщины вирус папилломы человека проникает в базальный слой эпителия шейки матки, преимущественно в зоне перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический [4].

Обычно в течение 6–12 месяцев происходит спонтанная элиминация вируса. При злокачественной форме паразитирования развивается латентное течение инфекции с последующей активацией процесса и переходом его в стадию клинических проявлений. Инкубационный период может длиться несколько лет. Возможно одновременное заражение несколькими штаммами папилломавирусов [25].

Взаимодействие между ВПЧ и клетками эпителия шейки матки – стадийный процесс. Острая инфекция переходит в стадию вирусной персистенции, затем в прогрессирование предраковых заболеваний и, наконец, в инвазивный рак.

ВПЧ является исключительно интраэпителиальной инфекцией. При ней нет вiremии, нет цельного вируса в крови, нет вирус-ассоциированного цитолиза и гибели клеток. Репликация и высвобождение вируса не связаны с воспалением и высвобождением провоспалительных цитокинов. При ВПЧ-инфекции нет активации антигенпрезентирующих клеток. Противовирусный иммунитет реализуется исключительно на уровне кератиноцитов [8, 9].

Вирусный геном в базальном слое цервикального эпителия может сохраняться длительное время и реактивация ВПЧ возможна через много лет, при депрессии иммунной системы или в старости [21].

В клетках базального эпителия вирус может существовать в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки) и интросомальной (встроенной в геном). Последняя форма существования вируса является агрессивной и пред-

полагает его персистенцию с последующим вероятным развитием клинических проявлений болезни [6].

Ряд ко-факторов поддерживает персистенцию ВПЧ-инфекции в организме хозяина. Выживание вируса зависит от его вирулентности (онкогенные штаммы HPV16, HPV18, HPV51, HPV56 или HPV59) или связана с составом микробиоты (ко-инфекция), которая сильно отличается у различных индивидуумов в шейке матки, во влагалище, вульве, пенисе, анусе, ротоглотке [8].

Персистенции вируса способствует также ослабление иммунной системы хозяина (иммуносупрессия после трансплантации органа, наличие ВИЧ или *Chlamydia trachomatis*) и факторы, связанные с социальным поведением (курение, бисексуализм, длительное использование гормональных контрацептивов).

### ПРЕДРАКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Систематическое цитологическое исследование мазков для диагностики цервикального рака начали одновременно в 1928 году Aurel Babes в Румынии и George Nicolas Papanicolaou в США [16].

Изучение клеточных аномалий в вагинальных мазках было названо «новой диагностикой рака». В 1954 году George Papanicolaou совместно с гинекологом Herbert Traut издали атлас эксфолиативной цитологии, а окрашенные мазки клеток цервикального канала начали называть PAP-тестом. Позже метод цитологического исследования цервикальных мазков стал простым и удобным инструментом онкологического скрининга.

На основании динамики цитологических изменений в клетках эпителия были изучены стадии канцерогенеза рака шейки матки и создана цитологическая классификация этого состояния.

Для развития инвазивной карциномы требуется время и чередование стадий дисплазии. Дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) характеризуется наличием нетипичных клеток на шейке матки. Для каждой степени дисплазии характерны те или иные изменения – от невыраженных с умеренной пролиферацией клеток базального слоя (CIN 1), до тяжелых изменений с появлением патологических митозов и наличием огромных гиперхромных ядер клеток (CIN 3) [17].

Наличие дисплазии еще не означает развитие рака шейки матки. Только у 1% женщин с дисплазией CIN 1 состояние переходит в стадию CIN 2 и CIN 3. Только у 16–25% женщин CIN 2 будет прогрессировать до CIN 3. CIN 3 разовьется в инвазивную карциному не чаще, чем

у 12–32% женщин [33].

Таким образом, однократная цитологическая картина цервикального мазка не может предсказать будущие изменения в шейке матки и очень условно отражает перспективу развития рака.

К недостаткам цитологического исследования, проводимого у здоровых женщин, следует отнести также большую вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при оценке клеток цервикального эпителия, высокий процент субъективных ошибок, необходимость проведения обязательных повторных осмотров, проведение уточненной диагностики [1].

Более 80% собранных цитологических проб не отвечают нужным требованиям и не информативны. Чаще всего наблюдаются ошибки во время забора материала (клетки не попали на цитобрашу, неправильно перенесены на стекло или плохо сохранились). Нередки ошибки при оценке материала (клетки присутствуют, но не найдены или клетки правильно не классифицированы) [26].

Недостатками популяционного цитологического скрининга являются также сложности его организации – ограниченная доступность исследования в отдаленных регионах, нежелание женщин подвергаться многократным исследованиям, необходимость создания сети хорошо оснащенных цитологических лабораторий и высокая стоимость профилактических массовых осмотров в масштабах всей страны, особенно в случае использования современных методов на основе жидкостной цитологии (например, технология BD SurePath™) [7].

У молодых женщин и у женщин после ВПЧ-вакцинации цитологическое исследование эпителия шейки матки имеет особенно низкую информативность и требует создания отдельного протокола исследования.

#### СВЯЗЬ ИНФЕКЦИИ ВПЧ И ЦИТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки, не связанный с ВПЧ-инфекцией, развивается крайне редко (менее 0,5%). Практически все случаи рака шейки матки являются вирус-ассоциированными [5].

Наличие вирусной инфекции в шейке матки может быть обнаружено клинически, цитологически, гистологически и с помощью методов молекулярной биологии.

Косвенные признаки вирусного поражения эпителия шейки матки («предраковый комплекс») были известны еще в 50-х годах прошлого века. Об этом сообщал Dr. J. Ernest Ayre, создатель шпателя для цервикальной биопсии.

Dr. Leopold G. Koss в 70-х годах описал койлоцитарную атипию, как признак папилломави-

русной инфекции (паракератоз, гиперкератоз, двухъядерные клетки, атипичные плоские клетки с ороговением в центре) [2].

Сегодня хорошо известно, что существует прямая зависимость между вирусным повреждением клетки и ее диспластическими изменениями.

Современный взгляд на связь CIN и ВПЧ заключается в следующем.

CIN 1 считается морфологическим отражением ВПЧ-инфекции и не требует никакого лечения.

Поражения на уровне CIN 2 следует рассматривать как «тяжелые проявления» инфекции, а не как предрак.

CIN 3 считается суррогатным признаком предрака и обычно требует дополнительной уточненной диагностики, а также лечения (хотя только некоторые поражения на самом деле превратятся в инвазивный рак).

Условно можно говорить, что существует «опасный» и «неопасный» CIN 3. Так, тяжелая дисплазия CIN 3, ассоциированная с ВПЧ штаммом низкого онкогенного риска (например, HPV68) у 20-летней женщины не является опасной в отношении развития инвазивной карциномы. В то же время, наличие CIN 3, ассоциированной с HPV16 высокого онкогенного риска у 45 летней женщины свидетельствует о большой вероятности развития у нее рака шейки матки.

В настоящее время разработаны несколько гистологических (CIN, LAST), цитологических (WHO, Bethesda) и молекулярная классификация предраковых изменений шейки матки [22].

Согласно этим классификациям, состояния CIN 2 и CIN 3 соответствуют в классификациях LAST и Bethesda поражению HSIL (тяжелое плоскоклеточное интраэпителиальное поражение – High grade squamous intraepithelial lesion). Это также соответствует состоянию умеренной и тяжелой атипии по классификации WHO, а на молекулярном уровне (наличие ВПЧ-инфекции) характеризуется как предрак.

Более глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза рака шейки матки и признаки ведущей роли ВПЧ-инфекции в этом процессе привело к фундаментальным изменениям в организации профилактических и скрининговых онкологических программ [10].

#### СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Первый онкоэпидемиологический анализ по изучению смертности от рака был проведен в 1928 году Janet Lane-Clayton [37].

Эта женщина-врач сделала вывод, что улучшение выживаемости онкологических больных в будущем будет связано не столько с лечением рака, сколько с его ранней диагностикой. Эта идея через 40 лет трансформировалась в концепцию медицинского скрининга, которая была изложена в знаменитой монографии

Wilson JM, Jungner YG. (Principles and practice of mass screening for disease) в 1968 году [36].

Критерии популяционного скрининга Вильсона-Джаннера являются основой для внедрения подобного рода программ во всех странах, которые заняты вопросами профилактической онкологии.

Европейские рекомендации для населения по борьбе с раком (3-я версия) предполагают внедрение в систему здравоохранения таких программ, как скрининг коло-ректального рака, скрининг рака молочной железы и скрининг рака шейки матки.

В странах Западной Европы и Северной Америки популяционный скрининг рака шейки матки был начат с конца 80-х годов прошлого столетия. Уже через 3–5 лет, когда охват женского населения скрининговыми программами достиг 70%, отмечено резкое снижение заболеваемости инвазивным раком – с 17,0 до 8,0 на 100 000 населения. Заболеваемость этим видом рака в странах Европейского Союза продолжает снижаться, в то время как в странах, где нет скрининга (Восточная Европа и страны южнее африканской Сахары) продолжает расти [14, 23, 34].

По мере накопления опыта проведения профилактических программ стало ясно, что медицинский эффект от онкологического скрининга входит в некоторые противоречия с вопросами его организации и экономической целесообразности.

Эффект в виде снижения общей заболеваемости на уровне всей популяции может быть достигнут только в случае непрерывной, на протяжении многих лет, реализации программы скрининга, адекватного государственного финансирования и согласия женщин участвовать в скрининге.

Очевидно, что расходы на государственную программу скрининга должны быть приемлемыми и не конкурировать с другими медицинскими программами, особенно в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения. Сам же скрининговый тест должен быть доступным, удобным, неинвазивным, безопасным, недорогим и желателно комфортным.

#### ВПЧ-СКРИНИНГ: ДАЛЕКО ЗА ПРЕДЕЛАМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЦИТОЛОГИИ

В 2015 году в Европе произошли кардинальные изменения в модели скрининга рака шейки матки. К этому времени были закончены глобальные национальные проекты – POBASCAM trial и NTCC trial, в которых на протяжении нескольких лет принимали участие почти 45 000 женщин в возрасте от 29 до 60 лет [27, 38].

Все женщины участвовали в скрининге рака шейки матки на основе выявления вируса папилломы человека. Полученные результаты были сопоставлены с данными цитологического исследования цервикального эпителия каждой женщины.

Было установлено, что присутствие ВПЧ зависело от возраста. В молодом возрасте (29–33 года) вирус был обнаружен у 12% женщин, в возрасте 59–60 лет – в 2,4% случаев.

Была обнаружена полная корреляция между цитологическими изменениями в эпителии шейки матки и наличием ВПЧ. В клетках без диспластических изменений ВПЧ обнаруживали очень редко (3,6%). При пограничном и мягком дискариозе – ВПЧ обнаружен уже у 34,6% женщин. При умеренном дискариозе – у 88,3%, при тяжелом дискариозе – у 92,5%, при карциноме *in situ* – у 95,2% и при инвазивном раке – у всех 100,0% женщин.

Результаты исследований NTCC и POBASCAM позволили сделать вывод, что скрининг рака шейки матки на основе выявления ВПЧ является на 60–70% эффективней, чем скрининг на основе PAP-теста, особенно для выявления гистологических повреждений на уровне CIN 2–3.

Чувствительность цитологических тестов заметно снижалась у женщин в постменопаузе. Более того – у большинства женщин с поражением CIN 2–3 на шейке матки имелась нормальная цитологическая картина мазка.

Молекулярный ВПЧ-тест обеспечивал более лучшую защиту от инвазивной карциномы, чем цитологический скрининг [19].

После опубликованных результатов POBASCAM trial и NTCC trial начиная с 2016 года в странах Евросоюза население участвует в скрининге на основе проведения ВПЧ-теста, который заменяет цитологическое исследование вагинальных мазков. ВПЧ-скрининг начинают у женщин в возрасте до 30 лет с последующими 5-летними интервалами вплоть до 60 лет (в Швеции скрининг продлен до 65 лет).

#### МЕТОД САМОЗАБОРА SELF SAMPLING

Важной особенностью европейской (шведской) модели скрининга рака шейки матки является метод самозабора, который проводится самой женщиной без участия врача-гинеколога вне медицинского учреждения [11, 15].

Для проведения ВПЧ-теста получение клеток цервикального эпителия не требуется – достаточно исследовать только вагинальную слизь, которая может содержать вирусную ДНК.

Для самозабора используют специальный HPV Test Qvintip, который производится шведской компанией Aproxix. Это простой и надежный в обращении набор для самостоятельного взятия небольшого количества влагиалищного отделяемого. В набор входит пластиковая палочка с рабочей намокающей головкой, пластиковая пробирка, инструкция и конверт для пересылки [29].

В удобное время, в уединенной обстановке, без участия врача женщина выполняет самообследование и затем отправляет образец по почте

в сертифицированную лабораторию для проведения ПЦР-исследования. Использовать для проведения ВПЧ-теста обычные щеточки, которые применяются при ПАП-цитологическом исследовании цервикального мазка, нельзя, поскольку материал быстро высыхает.

#### СЕРТИФИЦИРОВАННАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

После выполнения самообследования рабочая часть инструмента Qvintip должна быть помещена в сухую транспортную пробирку и отправлена в сертифицированную лабораторию для проведения ДНК-генотипирования с помощью реакции ПЦР (полимеразная цепная реакция). Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении числа копий) специфичного для данного возбудителя участка ДНК.

ПЦР должна обнаружить и идентифицировать все штаммы Human Papillomavirus высокого канцерогенного риска в исследуемом биоматериале (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы).

Выявление вирусной ДНК во влажной среде отделяемом свидетельствует о наличии папиллома-вирусной инфекции, которая ассоциирована с риском развития инвазивного рака.

Требования к лаборатории, которая проводит скрининговые исследования в масштабах всей страны, очень велики. Такая лаборатория должна решать вопросы логистики (быстрой доставки материала из любой отдаленной точки), иметь большой опыт проведения массовых исследований ПЦР, иметь сертификаты качества. Очень важен последующий учет и преемственность работы лаборатории с клиницистами для проведения уточняющей диагностики и при необходимости – соответствующего лечения.

#### МОТИВАЦИЯ ЖЕНЩИН ДЛЯ УЧАСТИЯ В СКРИНИНГЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Организация популяционного скрининга хотя бы для одной локализации рака представляет непростую задачу. До сих пор во многих странах онкологический скрининг проводится на индивидуальной основе и не влияет на общие показатели заболеваемости и смертности.

Главные нерешенные вопросы: кто должен заниматься организацией популяционного скрининга, кто будет платить за проведение скрининговых тестов и как мотивировать здоровых женщин без признаков заболевания проходить регулярные профилактические обследования.

Анализ показал, что есть 4 категории женщин, которые по-разному относятся к идее скрининга: женщины, которые никогда не проходили скрининг, женщины, которые прошли скрининг однократно и в дальнейшем пропускали скрининговые процедуры, женщины, которые проходят обследования с большими многолетни-

ми перерывами и женщины, которые полностью придерживаются графика скрининга.

Проанализированы основные причины, почему женщины отказываются от участия в скрининге. Таковыми являются.

#### НИЗКИЕ ЗНАНИЯ О РШМ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

Негативное отношение женщин к процедуре кольпоскопии и возможной биопсии тканей шейки матки:

Боязнь боли во время обследования;  
Нарушение конфиденциальности;  
Нежелание, что бы вторгались в частную жизнь;

Боязнь раздеться;

Застенчивость;

Плохая гигиена;

Расположение смотрового кабинета рядом с другими медицинскими кабинетами;

Длинная очередь в ожидании гинеколога;

Большое расстояние от места жительства (работы) до места проведения скрининга;

Проблемы с транспортом;

Некоторые женщины не участвуют в скрининге из-за наличие других (как считают, более опасных) болезней.

По предварительным подсчетам, более 60% женщин не участвуют в скрининге рака шейки матки из-за нежелания посещать кабинеты женской консультации, нехватки времени, религиозных и психологических неудобств во время осмотра. Коллективный международный опыт свидетельствует, что повысить процент участия женщин в цитологическом PAP-скрининге невозможно.

Исследование в Швеции также показало, что большинство женщин (65%) с впоследствии диагностированным раком шейки матки не посещали организованный скрининг на основании проведения PAP-мазка, а около 25% женщин заболели раком, несмотря на регулярное участие в цитологическом скрининге из-за «ложноотрицательных» результатов [3].

Количество «ложноотрицательных» мазков указывает на низкую чувствительность PAP-цитологического скрининга.

Практически все отрицательные моменты, связанные со старой моделью скрининга рака шейки матки можно устранить, если использовать новую модель скрининга – метод самозабора (Self sampling).

Перед массовым использованием метода самозабора тест Qvintip был исследован в госпитале Университета Упсалы в Швеции. Анкетирование 75000 участниц исследования показало, что все женщины предпочли метод самозабора периодическим осмотрам у врача гинеколога.

Метод самозабора (Self sampling) резко

повысил мотивацию европейских женщин к участию в скрининге – 87% участниц программы предпочли бы собирать вагинальную жидкость в домашних условиях, если бы им предложили такую возможность [35]. Кроме того, риск получения «ложноотрицательных» результатов при этом методе оказался минимален [27].

Метод самозабора с помощью теста Qvintip – это лучшая идея, которая появилась в профилактической онкологии за последнее десятилетие. Уровень успеха от массового внедрения этого теста может оказаться огромным.

Этот метод скрининга наиболее эффективен в условиях пандемии COVID-19.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cervical screening: programme overview. Information on the NHS Cervical Screening Programme, including commissioning, quality assurance, education and training. 1 April 2015. Updated 18 November 2019. <https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview> GOV.UK. Public Health England. Accessed November 20, 2020.
2. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1752 p.
3. Andrae B, Kemetli L, Sparén P. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 605–606.
4. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2675–2686.
5. Baseman, JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 2005. 32 (Suppl. 1): S16–S24.
6. Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. 2010. 118 (6-7): 422–449.
7. Dhiraj B Nikumbh, Roopali D. Nikumbh, Shivraj N. Kanthikar. Limitations of cytological cervical cancer screening (Papanicolaou test) regarding technical and cultural aspect in rural India. *Asian J Cancer.* 2016. 5 (2): 79.
8. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin. Sci.* 2006. 110: 525–541.
10. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1983. 80: 3812–3815.
11. Wikström I, Lindell M, Sanner K et al. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. *Br J Cancer.* 2011. 105: 337–339.
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Parice: IARC; 2014. 54 p.
13. IARC. A review of human carcinogens. PartB: biological agents. Parice: IARC; 2011. 2 p.
14. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2011: 61–69.
15. Jentschke M, Chen K, Arbyn M. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2016. 82: 46–50.
16. O'Dowd MJ, Philipp EE. The History of Obstetrics & Gynaecology. Parthenon Publishing Group; 1994. P. 547.
17. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008. 9: 425–434.
18. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. 1782: 127–150.
19. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009. 124: 516–520.
20. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat. Rev. Cancer.* 2010. 10: 878–889.
21. Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nature Reviews Microbiology.* 2018. 16: 684–698.
22. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica.* 2015. 59: 121–132.
23. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. 1999. 354 (9172): 20–25.
24. Peto J, Gilham C, Fletcher O et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet.* 2004. 364: 249–256.
25. Petry KU, Wörmann B, Schneider A. Benefits and Risks of Cervical Cancer Screening. *Oncol Res Treat.* 2014. 37 (suppl 3): 48–57.
26. Petry KU. HPV and cervical cancer. *Clin Lab Invest Suppl.* 2014. 244: 59–62.

27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014. 383 (9916): 524–532.
28. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC). *Lancet Oncol*. 2010. 11: 249–257.
29. Sanner K, Wikström I, Strand A. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer*. 2009. 101: 871–874.
30. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Cancer Inst*. 2015. 107 (6, djv086): 1–12.
31. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman D et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol*. 2006. 208: 152–164.
32. Human Papillomaviruses. General remarks. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321764>. Accessed November 19, 2020.
33. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am. J. Epidemiol*. 2013. 178: 1161–1169.
34. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999. 189 (1): 12–19.
35. Wikström I, Stenvall H, Wilander E. Attitudes to self-sampling of vaginal smear for human papilloma virus analysis among women not attending organized cytological screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007. 86: 720–725.
36. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. 166 p.
37. Winkelstein W. Vignettes of the History of Epidemiology: Three Firsts by Janet Elizabeth Lane-Clayton. *American Journal of Epidemiology*. 2004. 160 (2): 97–101.
38. Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P et al. Screening patterns within organized programs and survival of Italian women with invasive cervical cancer. *Prev Med*. 2013. 57: 220–226.
39. zur Hausen H, de Villiers EM. Cancer “causation” by infections — individual contributions and synergistic networks. *Semin. Oncol*. 2014. 41: 860–875.
40. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl Cancer Inst*. 2000. 92: 690–698.

*Стаття надійшла до редакції 05.11.2020*



DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.12](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.12)**Н. Н. Милица, В. В. Солдусова, В. В. Стеблянко***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»  
Запорожье, Украина***N. N. Milica, V. V. Soldusova, V. V. Steblianko***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАКУУМ-ИНСТИЛЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

### Vacuum instillation therapy in the treatment of purulent-necrotic forms of diabetic foot

#### Резюме

Отсутствие контроля за течением заболевания (сахарный диабет), игнорирование мер профилактики развития осложненных форм диабетической стопы, поздняя обращаемость пациентов с уже имеющимися осложнениями на стопе способствуют увеличению числа пациентов с деструктивными формами диабетической стопы.

**Цель исследования.** Оценить методику вакуум-инстилляционной терапии (NPWTi) в сравнении с использованием изолированного вакуума и открытого метода лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты местного лечения 41 пациента с гнойно-некротическими формами диабетической стопы, соответствующие III и IV ст. по Вагнеру. Больные разделены на группы в зависимости от метода местного лечения. Изучался клеточный состав и микрофлора ран, проведена оценка изменения площади раневой поверхности до начала лечения и в сроки 4–5-е и 8–9-е сутки.

**Результаты и обсуждение.** Использование NPWT показало лучшие результаты лечения по сравнению с 1-й группой, где признаки II фазы раневого процесса диагностированы к 8–9-м суткам от начала местного лечения у 83,3% больных. Наибольшая эффективность в местном лечении отмечена в 3-й группе с использованием метода NPWTi, где уже к 4–5-ым суткам у ½ больных цитологически диагностировали II фазу раневого процесса.

**Выводы.** Методика NPWTi наиболее

#### Abstract

Lack of control over the course of the disease (diabetes), ignoring measures to prevent the development of complicated forms of diabetic foot, late referral of patients with existing complications on the foot, contributes to an increase in the number of patients with destructive forms of diabetic foot.

**Purpose of the study.** To evaluate the technique of vacuum instillation therapy (NPWTi) in comparison with the use of an isolated vacuum and the classical surgical method for treating purulent-necrotic forms of diabetic foot.

**Materials and methods.** The results of local treatment of 41 patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot corresponding to III and IV stages (Meggitt-Wagner) were analyzed. The patients are divided into groups depending on the method of topical treatment. The cellular composition and microflora of the wounds were studied, and the change in the area of the wound surface was assessed before the start of treatment and in the 4–5th and 8–9th days.

**Results and discussion.** The use of NPWT showed better treatment results in comparison with group 1, where signs of phase II of the wound process were diagnosed by 8–9 days from the start of topical treatment in 83,3% of patients. The highest efficiency in topical treatment was noted in the 3rd group using the NPWTi method, where by the 4th–5th day, ½ patients were cytologically diagnosed with phase II of the wound process.

**Conclusions.** The NPWTi technique is most effective in the treatment of purulent-necrotic forms of diabetic foot, which makes it possible to

*ефективна в леченні гнійно-некротических форм діабетическої стопи, дозволяюча скоротити час очищення рани, час перебування пацієнта в стаціонарі, зберегти кінцівку.*

**Ключевые слова:** гнійно-некротическі форми діабетическої стопи, місцеві терапії, методика NPWT, методика NPWTi.

*reduce the time of wound cleaning, the time of the patient's stay in the hospital, and save the limb.*

**Keywords:** purulent-necrotic forms of diabetic foot, topical therapy, NPWT technique, NPWTi technique.

## ВСТУП

Лечение гнійно-воспалительных процессов мягких тканей является одной из ведущих хирургических проблем. Этому способствуют: увеличение роста антибиотикорезистентности, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), наличие в ранах ассоциаций микроорганизмов, повышение числа пациентов с сахарным диабетом [1, 2, 3, 8]. Отсутствие контроля за течением заболевания (сахарный диабет), игнорирование мер профилактики развития осложненных форм диабетической стопы, поздняя обращаемость пациентов с уже имеющимися осложнениями на стопе способствуют увеличению числа пациентов с деструктивными формами диабетической стопы [6, 8].

Лечение данной категории больных ассоциируется с длительностью пребывания в стационаре, необходимостью выполнения повторных дренирующих операций на стопе, высоким процентом высоких ампутаций конечности, что приводит к инвалидности пациента [2]. Несмотря на разработанные методы дренирующих операций, направленные на сохранение опорной функции стопы, методы местного лечения послеоперационных ран в настоящее время не совершенны [6].

Использование лазеротерапии, воздействия отрицательным давлением направленного потока газовых смесей, сорбционно-дренажных устройств, новых лекарственных препаратов локального действия на основе биоактивных сорбентов оправдано у пациентов с деструктивными формами диабетической стопы, что подтверждается литературными данными [4, 5, 7].

Одним из новых методов лечения гнейных ран является вакуум-терапия. Основными положительными эффектами при использовании NPWT (negative pressure wound therapy – лечение ран отрицательным давлением) являются: активная эвакуация раневого отделяемого, поддержание и сохранение влажной среды в тканях, снижение интерстициального отека. Доказано значительное преимущество данного метода в сравнении с традиционным открытым способом лечения ран [4, 5, 7].

Несмотря на это, данная методика не дает возможность санировать рану (удалять детрит, некротические массы), контролировать микрофлору, тем самым не позволяет своевременно корректировать лечение.

Совершенствование методов местного лечения гнейно-некротических ран диабетической стопы является актуальной медико-социальной и экономической проблемой.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить методику вакуум-инстилляционной терапии (NPWTi) в сравнении с использованием изолированного вакуума и открытого метода лечения гнейно-некротических форм диабетической стопы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 41 пациент в возрасте  $54,3 \pm 7,4$  лет, находившихся на лечении в отделении гастрохирургии 9-й городской клинической больницы г. Запорожье с 2017 по 2019 годы.

Критерии включения: гнейно-некротические раны, соответствующие III, IV ст. по Вагнеру, нейропатическая форма диабетической стопы, согласие пациента. Критерии исключения: ишемическая форма диабетической стопы; I, II, V ст. по Вагнеру; наличие декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем; последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения; отсутствие возможности контроля пациентом за работой вакуум-аспиратора; отказ пациента.

Всем пациентам проводилась хирургическая коррекция гнейно-некротического процесса. Использованы методы дренирующих операций по собственной методике (доступы к ложакам стопы, «Спосіб оперативного лікування глибокої флегмони стопи у хворих з ускладненими формами діабетичної стопи з первинним осередком некробіозу у ділянці п'яти» патент на изобретение № 38853 (26.01.2009)). Больные получали патогенетическую терапию согласно протокола лечения пациентов с диабетической стопой.

Пациенты распределены на три группы: 1-я группа (18 больных), получающие местную терапию общепринятым открытым методом, 2-я группа (12) – с использованием изолированной вакуум-терапии (NPWT), 3-я группа (11), где применяли вакуум-инстилляционную терапию (NPWTi) с использованием 20% раствора димексида.

Для реализации цели исследования использованы общедоступные бюджетные методы. Динамика площади раневой поверхности оце-

нивалась тестом Л. Н. Поповой; контроль за инфекционным процессом осуществляли микробиологическим исследованием раневого отделяемого; для получения объективной информации о течении процессов репарации, проводилось цитологическое исследование (поверхностная биопсия центра раны по М. Ф. Камаеву).

Данная методика позволяет получить элементы не только экссудата и поверхностного слоя раны, но и слоя новообразованных клеток. Путем легкого соскоба поверхностного слоя раны ручкой хирургического скальпеля получали материал, который переносили на предметное стекло, фиксировали 96% этиловым спиртом (2 мин) и окрашивали по способу Романовского — Гимзы (15 мин). В полученных мазках проводился анализ относительного содержания клеточных элементов, на основании чего диагностировали типы цитогрaмм (некротический (Н), дегенеративно-воспалительный (ДВ), воспалительно-регенераторный (ВР), регенераторный (Р)).

Сеансы лечения ран методами NPWT и NPWTi проводились в прерывистом режиме (10 мин – вакуумирование при –125 мм рт. ст., 3 мин – отсутствие вакуума). Метод NPWTi осуществляли с помощью приточного дренажа, который укладывался на дно раны. Введение 20% раствора димексида на физиологическом растворе проводили ежедневно капельно.

Исследования проводилось в начале лечения и на 4-е, 8-е сутки (во время смены вакуум-повязок). В этот период так же визуально оценивалось состояние раны, и на основании данных лабораторных и дополнительных методов исследования решался вопрос о дальнейшей тактике лечения (необходимость в хирургической коррекции).

Все группы были однородны по размерам раневого дефекта, бактериальной обсемененности ран. Микробиологический фон был представлен в основном *E. Coli* (E.c.), *Staphylococcus epidermidis* (S.e) и *Staphylococcus aureus* (S.a), *Proteus* (P). В монофлоре чаще диагностировали *Staphylococcus aureus*.

Для статистической обработки использована программа «Statistica 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Несмотря на однотипный хирургический и патогенетический подход в лечении пациентов всех групп, метод ведения ран в послеоперационном периоде имеет большое значение и влияет на окончательный результат лечения, о чем свидетельствуют результаты исследования (Табл. 1).

До начала местного лечения ран планиметрические, микробиологические и цитологические показатели у пациентов всех групп были практически одинаковы. В ранах преобладали ассоци-

ции микроорганизмов (87,8%), тогда как монофлора была представлена *Staphylococcus aureus* у 12,2% больных. Цитологическое исследование ран показало преобладание нейтрофилов в состоянии деструкции и активного цитолиза, что соответствовало ДВ типу цитогрaммы.

Лечение пациентов 1-й группы проводимое общепринятым способом (ручная обработка раны, использование местных препаратов под повязкой) показало значительно меньшую эффективность в сравнении с методами NPWT и NPWTi.

В 1-й группе, несмотря на ежедневный контроль за раневым процессом, длительно сохранялось инфицирование ран, о чем свидетельствовали результаты микробиологического исследования – ассоциация микроорганизмов у 61,1% больных на 4–5 сутки от начала местного лечения, у 44,4% (8–9 сутки). Тогда как при использовании NPWT (2-я группа) микрофлора сохранялась у 41,7% и 33,3% больных соответственно при тех же сроках исследования.

Применение вакуум-инстилляционной терапии (3-я группа) позволило снизить инфицирование ран у 54,5% пациентов в два раза на 4–5 сутки, а на 8–9 сутки до 27,3% случаев.

Сохранение инфекционного агента в ранах подтверждается цитологическим исследованием. Так, в 1-й группе на 4–5-е сутки от начала местного лечения ДВ тип цитогрaмм был у 61,1% больных и сохранялся до 8–9 суток у 1/3 пациентов. Во 2-й группе на 4–5 сутки в 66,7% случаях в ранах сохранялась I фаза раневого процесса (ДВ тип), 1/3 пациентов имели ВР тип цитогрaмм (II фаза), к 8–9 суткам только у 16,7% диагностировали ДВ тип. В 3-й группе уже к 4–5 суткам у всех больных клеточный состав цитогрaмм соответствовал II фазе раневого процесса.

На 4–5-ые сутки от начала местного лечения, что соответствовало времени смены губок в ранах (пациенты 2-й, 3-й групп и 1-й для сравнения), проводились оценка раны, коррекция лечения. У больных 1-й и 2-й групп, обоснованность хирургической коррекции (некрэктомия, редренирование стопы) основывалась на визуальной оценке состояния раны и типе цитогрaмм. В 1-й группе дренирующие операции выполнены у 27,3% больных, во 2-й у 50,0% случаях.

В группе с использованием метода NPWTi у всех пациентов с ДВ типом цитогрaмм провели повторную операцию (ревизия раны, редренирование). Считали, что сохранение в ране клеточного состава, соответствующего I фазе раневого процесса с сохранением ассоциации микроорганизмов, свидетельствует о недостаточности объема первичного оперативного вмешательства.

Проведенные лечебные мероприятия на данном этапе у пациентов 3-й группы позволили снизить число больных с инфицированными

ранами до 27,3% к 8–9-м суткам, что способствовало репарации в тканях у 45,5% пациентов к этому времени.

Недооценка состояния раны на предыдущем этапе (4–5 сутки) к 8–9 суткам показала отсутствие эффекта от лечения у 33,3% больных 1-й группы и 16,7% 2-й группы. В ранах имелись признаки затеков, что требовало выполнения дополнительных повторных операций.

Несмотря на проводимую терапию в 1 группе не удалось сохранить нижнюю конечность у 3 больных (16,7%), во 2-й группе у 1 пациента, что составило 8,3%.

Контроль за течением раневого процесса у больных 3-й группы с учетом не только визуальной оценки раны, но и цитологического, микробиологического исследования ран, позволило добиться репарации у 1/3 пациентов уже к 8–9-м суткам, сохранить конечность у всех больных.

Длительность пребывания пациента в стационаре от госпитализации до момента закрытия раневого дефекта составила в среднем: в 1 группе  $32 \pm 5$  суток, во 2 группе  $25 \pm 3$  суток, в 3 группе  $21 \pm 2$  суток.

Таблица 1

## Результаты лечения больных с применением различных методов местного лечения ран

Метод/сроки исследования	Группы больных (41)					
	1 группа (18)		2 группа (12)		3 группа (11)	
1	2		3		4	
Площадь раневой поверхности (см <sup>2</sup> )						
До лечения	16,3 ± 9,2		17,8 ± 8,4		15,8 ± 4,3	
4–5 сутки	15,9 ± 8,1		14,3 ± 5,1		11,2 ± 3,8	
8–9 сутки	15,8 ± 7,2		12,2 ± 3,5		9,5 ± 2,1	
Микробиология раны						
	Мик. ассоц. абс. чел, %	Монофл. абс. чел, %	Мик. ассоц. абс. чел, %	Монофл. абс. чел, %	Мик. ассоц. абс. чел, %	Монофл. абс. чел, %
До лечения	16 (88,9%)	2 (S.a) (11,1%)	11 (91,6%)	1 (S.a) (8,4%)	9 (81,8%)	2 (S.a) (18,2%)
4–5 сутки	11 (61,1%)	3 (S.a) (16,7%)	5 (41,7%)	3 (S.a) (25,0%)	6 (54,5%)	1 (S.a) (9,1%)
8–9 сутки	8 (44,4%)	5 (S.a) (27,8%)	4 (33,3%)	1 (S.e) (8,3%), 2 (P) (16,7%)	3 (27,3%)	0
Цитология раны						
До лечения						
ДВ	18 (100%)		12 (100%)		11 (100%)	
4–5 сутки от начала местного лечения						
ДВ	11 (61,1%)		8 (66,7%)		5 (45,5%)	
ВР	7 (38,9%)		4 (33,3%)		6 (54,5%)	
8-9-е сутки от начала местного лечения						
ДВ	6 (33,3%)		2 (16,7%)		0	
ВР	10 (55,6%)		8 (66,6%)		6 (54,5%)	
Рег.	2 (11,1%)		2 (16,7%)		5 (45,5%)	
Число высоких ампутаций	3 (16,7%)		1 (8,3%)		0	

## ВЫВОДЫ

1. Хирургическое лечение является важным этапом в комплексном лечении гнойно-некротических форм диабетической стопы.

2. Использование простых, доступных для любой клиники методов контроля за течением раневого процесса позволяют своевременно кор-

ректировать терапию.

3. Применение метода NPWTi показало свою эффективность, что обосновано быстрым очищением раны от инфекционного агента, ускоренными процессами репарации в тканях, сокращением сроков пребывания больного в стационаре, сохранением нижней конечности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева О.А., Радзиховский А.П., Крыжевский В.В., Рыбнянец Ю.В., Уланович Л.И., Яковлева Э.И. Антимикробная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с синдромом диабетической стопы. Хирургия Украины. 2012; 4 (44): 058–062.
2. Ельшин Е.Б. Современные подходы к лечению гнойно-некротических поражений стоп при сахарном диабете. Аспирантский вестник Поволжья. 2014; (5–6): 88–91.
3. Липатов К. В., Комарова Е. А., Гурьянов Р. А. Диагностика и хирургическое лечение стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2015; 2 (1): 6–12.
4. Оболенский В.Н., Семенистый А.Ю., Никитин В.Г., Сычев Д.В. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции. Русский медицинский журнал. 2010, 17: 1064–1074.
5. Размахнин Е.В., Коновалова О.Г., Лобанов С.Л., Шангин В.А. Использование вакуум-терапии при лечении гнойных ран. Забайкальский медицинский журнал. 2015, 2: 70–71.
6. Терехова РП, Пасхалова ЮС, Складан ГЕ, Прудникова СА, Блатун ЛА, Митиш ВА. Изменения в структуре возбудителей хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в зависимости от стратегии их лечения. Раны и раневые инфекции. 2015; 2 (3): 22–29.
7. Терсков Д.В., Черданцев Д.В., Дятлов В.Ю., Коваленко А.А. Эволюция применения отрицательного давления для лечения ран// Современные проблемы науки и образования. 2016, 3: 22–25.
8. Третьяков А. А., Петров С. В., Неверов А. Н., Щетинин А. Ф. Лечение гнойных ран. Новости хирургии. 2015; 23 (6): 680–687.

*Стаття надійшла до редакції 5.11.2020*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.13](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.13)

*S. E. Podpryatov, S. S. Podpriiatov, V. P. Korchak, I. O. Bielousov, I. V. Satsiuk*  
Kyiv municipal hospital № 1  
Kyiv, Ukraine

*С. Є. Подпратов, С. С. Подпратов, В. П. Корчак, І. О. Білоусов, І. В. Сатсюк*  
Київська міська лікарня № 1  
Київ, Україна

## HEALING PROBLEMS WITH «LITTLE» WOUND. SURGERY STRATEGY

### Проблеми заціплення з «малою» раною. Хірургічна стратегія

#### Abstract

**Purpose of the study.** An analysis of own experience in treating wounds which were found to need special treatment or ended in failure.

**Methods.** Results of treatment of 221 patients were analysed. Criteria of inclusion were wound/necrosis/blow size not more than 5 cm in greatest measurement at arrival. The force of blow was not greater than the body weight. Of patients 149 have diabetes mellitus, on anticoagulant therapy were 53.

All patients have been operated on, onetime 132, twice 53, three times 28, four times or more 8.

**Results.** Complicated healing was caused by prolongation of inflammation in 47 cases, spreading of necrosis in 35, arising of compartment syndrome 7.

The most important reasons of complications were 1) edema of patient's limb, difficulties in; 2) acceptance of limbs compartment syndrome both of microbial and coagulopathy origin; 3) differentiation between routine and Clostridia genesis of inflammation, 4) estimating rightful duration of drainage staying and antibacterial therapy in compromised patient.

**Conclusion.** In cases of specific infection, coagulopathy, limb edema of different etiology and, in diabetic patients, renal insufficiency, low c-peptide level, and insulin resistance each of this obstacles lead to special complications, if neglected may result in limb amputation and, be even life threatening. Each of it need a peculiar treatment. Knowing of this specifics gives to surgeon some particular tool in treatment.

**Keywords:** wound, complicated healing, surgery.

#### Резюме

**Мета.** Аналіз власного досвіду лікування ран, які потребували спеціального лікування або лікування яких виявилось неефективним.

**Методи.** Лікували 221 пацієнта. Критеріями включення були рана/некроз/синець не більше 5 см в діаметрі в найбільшому вимірюванні при появі, сила удару не більша за масу тіла. Цукровий діабет був у 149 пацієнтів, антикоагулянтну терапію отримували 53.

Всі пацієнти оперовані, один раз 132, двічі 53, тричі 28, чотири рази або більше 8.

**Результати.** Ускладнення загоєння було зумовлене продовженням запалення в 47 спостереженнях, поширенням некрозу в 35, виникненням компартмент-синдрому в 7.

Найважливішими причинами ускладнень були 1) набряк кінцівки у пацієнта, труднощі в; 2) встановленні компартмент-синдрому як мікробної, так і коагулопатичної етіології; 3) диференціації між запаленням звичайної та клостридіальної етіології; 4) встановленні правильної тривалості дренирування та проведення антибактеріальної терапії у пацієнтів з обтяженим станом.

**Висновок.** В разі особливої інфекції, коагулопатії, набряку кінцівки різної етіології, та, у хворих на цукровий діабет, ниркової недостатності, низького рівню с-пептиду, інсулінорезистентності кожна з причин може викликати особливі ускладнення, які, будучи не враховані, можуть привести до втрати кінцівки і, навіть, життя. Кожна причина потребує особливого лікування. Знання вказаних особливостей дає хірургу визначені можливості для лікування.

**Ключові слова:** рана, ускладнене загоєння, хірургія.

## BACKGROUND

Wounds remains the medical question one of the most frequently occurred. Due to ability of human organism to heal many injuries that are not life or disable threatening are going underestimated by patient and by doctor as well.

But such behavior is not always end in good. This may be connected to special microbial contamination, complicated health of patient and some other factors. Environmental, age-related and habitually caused influences and long-going or even life-long treatment applied to some people resulted in continent changes in microbiological surrounding, human tissues and whole organism reactivity which, in turn, cause new course of healing with it new manifestation which need to be addressed.

## PURPOSE OF THE STUDY

An analysis of own experience in treating wounds which were estimated as not large and threatening at the appearance with peculiar attention to those that later on were found to need special treatment or ended in failure.

Material and methods. Results of treatment of 221 patients with wound or local necrosis or bruise from January 2005 till October 2020 were analysed. Criteria of inclusion were wound/necrosis/blow size not more than 5 cm in greatest measurement at arrival. In the case of blow the force was not greater than the body weight. There were 84 women and 89 men aged from 37 to 92, mean 68,6. interquartile range 14,0 years. Of them 149 have diabetes mellitus, 5 of type 1, 124 of type 2. On insulin treatment were 84 patients, peroral pills receives 58, diabetes mellitus was first diagnosed in 7. On anticoagulant therapy for cardiac problems were 53 patients.

All patients have been operated on, onetime 132, twice 53, three times 28, four times or more 8. Of patients 7 were followed up to 3 months, 5 up to 6 months, 15 up to 12 months, 26 from 2 to 13 years.

## RESULTS

To every patient wound surgical debridement was performed and appropriate drug treatment applied at the time of arrival. Uncomplicated healing was achieved in 132 (76,3%) cases. Complications were caused by the prolongation of inflammation in 47 cases, spreading of necrosis in 35, arising of compartment syndrome in 7.

It became impossible to stop inflammation, started from the little wound or necrosis, in all 8 patients with edema caused by cardiac, kidney failure or lymphostasis. Moreover, in such a situation even limb amputation undertaken as the last resort attempt was unsuccessful in healing

wound at cutting margin and do not prevail patient's death.

In 82 diabetic patient without general edema repeated surgeries was successful in the meaning of saving live at the rate of 97,6%, but high amputation was performed in 14,6% of them. Stroke had happened during the wound healing in 5 of them and myocardial infarction in 2.

Limb compartment syndrome treatment was successful in life saving in 3 patients, in limb saving in 2.

## DISCUSSION

The majority of wounds at the moment of their appearance or visualization perceived by patient as "little". This may be referred to not large wound size, and to minor pain sensing, and to patient unwilling to make a visit to doctor. Hence it resulted in self-approach treatment.

Vast majority of such wounds heal without complications, so public acceptance of such behavior is favorable.

Therein lies the background of delate surgical aid only when unsuccessful treatment became evident often with threatening signs.

While the importance of timely and adequate surgical and antibacterial therapy is already generally acknowledged, the first choice is often problematic.

Reasons for this conditioned by possibility of early recognizing the causative bacterial agent which is not everywhere accessible and doctor's knowledge. The last is especially important and variable.

Thus it is for specialists to present general practitioners with the important reasons and signs of probable difficulties and complications.

Our experience shows off 1) undervaluation the importance of preemptive getting edema out of patient limb to reach the beginning of wound clearance and regeneration, difficulties in; 2) acceptance of limbs compartment syndrome both of microbial and coagulopathy origin, 3) differentiation between routine and Clostridia genesis of inflammation; 4) estimating rightful duration of drainage staying and antibacterial therapy in compromised patient.

It should be of practical value to figure out most important and useful tools in surmounting pointed problems.

Just using of limb compressing with the tight fit to the third class of compression in repeating manner over every two hours had to lead to complete disappearance of edema of inflammation origin in all our cases. Combined with appropriate antibacterial therapy and, in founding pus, with surgical drainage, it caused cutting short active phase of inflammation and turn it into regenerative process during 24–36 hours.

At the same time, impossibility to get edema out within time stated, especially accompanied by

acute pain, was the sign of deep undrained abscess or decompensated cardiac congestion which need special treatment and, as a rule, cause changing of treatment tactic.

Without tissue compressing edema dissolving take 3–4 days with more than equal prolonging of treatment duration.

We observe two kinds of limb compartment syndrome of bacterial origin. One was caused by vastly spread suppuration which involve more than a leg but with Cocci, and Proteus, and Klebsiella as causative microorganisms as well. For the reason of dramatic delay of treatment for 4–6 day patients were hospitalized at the stage when limb amputation was the only possible way of treatment which resulted in recovery.

The other one was inflammation caused by Clostridia. Main manifestations of such process were patient complaints on intensive pain and visual growing of edema within 6–12 hour. Correct apprehension of the situation followed by urgent vast opening of the muscular compartments in conjunction with clindamycin using in high dose make it possible to save limb and life. Critical point for in-time diagnosis were appearance of paresthesia and muscular stiffness with high levels of creatinine and transaminases. In delaying treatment for 24 hour or more lethal outcome was inevitable despite any treatment used.

Particular kind of limb compartment has coagulopathy in basement. Accident struck in time of anticoagulant treatment was followed by slow swelling of hematoma which in 3–4 days eventually resulted in compartment syndrome. Indications to surgical treatment was the same as abovementioned. Some complicity of situation was the necessity for immediate surgical opening of compartment at the time of anticoagulant activity of long-lasting medication. That imply substantial hemorrhage liable to blood transfusion. But all of that was reasonable in the view of saved limb.

Though prolonged and often complicated healing in diabetic patient is not surprising our investigation throw fresh light on its background. Current status of healing knowledge and metabolic contribution to it elucidates new details in possible ways of treatment.

We have singled out three metabolically induced reasons for delayed wound healing in diabetic patients.

They are renal insufficiency, low c-peptide level, and insulin resistance.

At the first glance high levels of creatinine blood urea from patient with diabetic foot doesn't routinely evidence renal insufficiency for it may

resulted from extensive suppurative inflammation. But if high levels of those metabolites remains after successful surgical purse and antibacterial treatment the renal insufficiency should be considered.

In this situation wound healing in our patients was achieved only if prolonged antibiotic therapy had been given. Antibiotic had been chosen according to bacterial susceptibility and given continuously without interruption up to the time of wound filling with granulations. It takes from 24 to 45 days. Situation described takes patience both from surgeon and patient as no signs of healing are visible during first 12–14 days of treatment. Only absence of active inflammation and propagation of tissue destruction with some, but not significant, improvement of cytological picture could keep in them faith in success.

Low c-peptide level is a serious obstacle in the way of healing. It determines regeneration within narrow frame by lack of energy and building material. Though real reason of low c-peptide level in certain patient is poorly understood advanced medicine proposes some drug with the useful effect. Such are GLP-I agonists and DPP blockers. If patient is not on a such treatment it should be considered and tried.

At the first glance insulin resistance create the same hurdle to healing as low c-peptide do. Despite of it high level insulin is not available to tissues. But the difference between those two conditions is that by means of metabolic surgery insulin resistance could be successfully eliminated in short term. Our experience of treating those condition in 6 cases lead to insulin resistance disappearing within 2 weeks after surgery in all of them.

## CONCLUSION

Difficulties in “little” wound healing emerge in cases of specific infection, coagulopathy, limb edema of different etiology and some metabolic changes caused by diabetic mellitus, i.e. renal insufficiency, low c-peptide level, and insulin resistance.

Each of this obstacles lead to special complications, if neglected may result in limb amputation and, be even life threatening. Each of them need a peculiar treatment. Knowing of this specifics gives to surgeon some particular tool in treatment.

Conflict of interest. Authors proclaim no conflict of interest.

Statement of informed consent. All patients signed an informed consensus for surgery.

*Стаття надійшла до редакції 10.11.2020*



## СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ ОЛЕКСАНДРА ДМИТРОВИЧА ГУСАКОВА



1 листопад 2020 року перестало битися серце видатного вченого, доктора медичних наук, професора, члена Міжнародної Академії Оториноларингології – Хірургії Голови та Шиї, Української Академії Національного прогресу, завідувача кафедри оториноларингології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти міністерства охорони здоров'я України» Гусакова Олександра Дмитровича.

Народився Олександр Дмитрович 26 серпня 1938 року в селі Бакланівка Белгородської області. Після середньої школи він поступив і навчався у Харківському медичному інституті, який з успіхом закінчив у 1961 році.

Після закінчення інституту 10 років пропрацював в Західній Україні, де після відповідної підготовки завідував ЛОР-відділеннями в Дубно та Рівному. Це були роки формування не тільки високо кваліфікованого професіонала, але і перші кроки в наукових дослідженнях, перш за все в отіатрії, проходження численних курсів підвищення кваліфікації в різних клініках – Ленінградському, Московському, Харківському інститутах удосконалення лікарів, навчання в аспірантурі на кафедрі оториноларингології Ленінградського інституту удосконалення лікарів.

У 1972 році Олександр Дмитрович захистив кандидатську дисертацію за темою «Аудіологічна характеристика слухової функції у хворих гострим середнім отитом в динаміці» і з 1972 по 1978 рік був прийнятий за конкурсом та працював на посаді асистента, а згодом (1978–1986) доцента кафедри оториноларингології Запорізького інституту удосконалення лікарів.

У 1985 році Гусаков О. Д. захистив докторську дисертацію за темою «Реконструкція звукопровідного апарату при закритих варіантах функціонально-реконструктивних операцій

у хворих хронічним гнійним середнім отитом».

З 1986 року – професор, завідувач кафедри оториноларингології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти міністерства охорони здоров'я України».

Круг наукових інтересів проф. Гусакова О. Д. складала різні проблеми оториноларингології: це і розробки щодо хірургічного лікування вазомоторних ринітів, синуситів, атрофічних процесів верхніх дихальних шляхів, розроблення та впровадження методики реконструкції соскоподібного відростка (мастоїдопластики) із використанням аутотрансплантату губчастої кістки та кісткового мозку.

Одним із захоплень Олександра Дмитровича була розробка та вдосконалення хірургічного інструментарію – в клінічну практику впроваджено більш ніж 30 мікроінструментів, які повною мірою відповідають практично всім вимогам отохірургії та не поступаються закордонним аналогам.

Вся діяльність професора О. Д. Гусакова була спрямована на оздоровлення населення не тільки Запоріжжя та Запорізької області, а й всього південного регіону України. За його ініціативою в 1986 році офіційно, на базі ЛОР-клініки Запорізької обласної клінічної лікарні наказом МОЗ України було відкрито Міжобласний Центр Мікрохірургії Вуха, який має на сьогоднішній день клінічний архів більш ніж 6000 операцій, третина з яких була виконана за розробленими в клініці технологіями «закритого» типу. Запорізький Міжобласний Центр Мікрохірургії Вуха став одним із провідних місць після інституту отоларингології ім. проф. А. І. Коломійченка АМН України по кількості операцій та є школою по методикам функціонально-реконструктивних операцій на середньому вусі.

За період практичної діяльності О. Д. Гусаков виступив автором більш ніж 250 наукових робіт, розробником 7 авторських свідоцтв, 52 раціоналізаторських впроваджень. Під його керівництвом захищені 3 докторські та 5 кандидатських дисертацій. Багато років Олександр Дмитрович був членом Спеціалізованої Вченої Ради за спеціальністю «Оториноларингологія» і членом Республіканської проблемної комісії.

Довгі роки Олександр Дмитрович виконував обов'язки Обласного оториноларинголога при Управлінні охорони здоров'я Запорізької Облдержадміністрації, був Головою правління обласного науково-практичного товариства оториноларингологів. За ідеєю Олександра Дмитровича та під його безпосереднім керівництвом раз в два роки проводились міжобласні конференції оториноларингологів «Хортицькі читання». Остання така конференція проводилась на знак пошани заслуг видатного вченого і хірурга та була присвячена його ювілею.

Незважаючи на свій вік Олександр Дмитрович продовжував активно працювати в клініці.

Як правило, приходив зарано, щоденно проводив чисельні консультації хворих, проводив кафедральні наради. Щоденно виконував багаточасові складні реконструктивні операції. Покидав клініку запізно, частіше останнім. Робота для нього була всім. Він любив і хотів працювати. Із запалом і гордістю розповідав як пройшла складна операція, що завтра знову буде ще одна складна операція, а потім іще. Пишався тим, що незважаючи на свій солідний вік робота для нього була завжди. На чисельні прохання перепочити та бути більш остережливим – тільки посміхався. Ще вдень працював в операційній, а ввечері сталася біда. Мужньо, до останнього боровся із важкою хворобою, а далі Вічність...

Коллектив кафедри отоларингології, клініка «Мікрохірургії ЛОР-органів» Запорізької обласної клінічної лікарні, правління обласного науково-практичного товариства оториноларингологів Запорізької області приносять щирі співчуття рідним та близьким Олександра Дмитровича.

**СВІТЛА ВАМ ПАМ'ЯТЬ, ДОРОГИЙ ОЛЕКСАНДР ДМИТРОВИЧ.**

*«Над могилою моею не стой  
Я не сплю, я остася с Тобой  
Я – шум ветра и шорох листвы,  
Я в бриллиантовом блеске травы  
Я – луч солнца на белых снегах,  
Я в осеннем дожде и в лугах  
Над могилою не плачь и не стой – я живой,  
Я остася с Тобой.»*

*Коллектив кафедри оториноларингології.  
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України  
Клініка «Мікрохірургія ЛОР-органів»  
Запорізької обласної клінічної лікарні  
Правління Обласного науково-практичного товариства  
оториноларингологів Запорізької області*

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



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

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

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

Детальна інформація на сайті академії  
[www.zmapo.edu.ua](http://www.zmapo.edu.ua)





# АКВАМАРИС®

Море рішень для носа і горла



Реклама виробу медичного призначення. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Аква Маріо® краплі назальні 10 мл, Аква Маріо® назальний спрей 30мл, 50, 150мл, Аква Маріо® назальний спрей 50 мл з насадкою для дітей, Аква Маріо® Сенс, назальний спрей 20 мл, Аква Маріо® Стронг, назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Плюс назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Прополіс спреї для горла та ротової порожнини 150мл. Сертифікат відповідності №РЗМ 191.351.В1 від 16.06.2017р. ДПВ № 20/2017 від 28.08.2017р. Медичні вироби. Не є лікарськими препаратами. З приводу більш детальної інформації звертайтеся до інструкції по застосуванню. «Ядран-Галенська Лабораторія д.д.» Хорватія. Представництво в Україні: вул. Московська, буд.43/11, м. Київ, 01015, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044)377 54 16