



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ  
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Assessment of oxidative proteins modification level  
in infertile males ejaculate secondary to toxocara invasion**

**Особливості перебігу ранового процесу при лікуванні гострого  
парапроктиту у хворих на цукровий діабет 2 типу**

**Дерматопластика при декомпенсованих формах  
варикозної хвороби та посттромботичного синдрому**

**Гендерний детермінізм впливу кріоекстракту плаценти  
на гепатотропні ефекти езомепразолу, кларитроміцину  
та метронідазолу при хронічному ураженні печінки**

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Алгоритм лікування пацієнтів  
з резистентною артеріальною гіпертензією  
на амбулаторному етапі**

**Хроноструктура та циркадні ритми параметрів  
згортуючої системи і нейрогуморальних регуляторних систем,  
що визначають добовий профіль артеріального тиску**



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

*95 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.



Modern Medical Technology

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

**Засновник:**  
ДЗ «Запорізька медична  
академія післядипломної освіти  
МОЗ України»

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

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

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

**Адреса для листування:**  
Редакція журналу  
«Сучасні медичні технології»  
69096 м. Запоріжжя,  
бул. Вінтера, 20,  
Тел/факс: (061) 289-80-82  
E-mail: mmztmapo@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», 2023  
www. [https://zmapo-journal.com/  
index.php/journal](https://zmapo-journal.com/index.php/journal)



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

**Головний редактор:** Никоненко О. С. (Запоріжжя)

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

**Заступник головного редактора:** Шаповал С. Д.

Алипова О. Є. (Запоріжжя)	Лазоришинець В. В. (Київ)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Левада О. А. (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)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Масія Ж. (Барселона, Іспанія)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Доценко М. Я. (Запоріжжя)	Оспанов Орал Базарбаєвич (Казахстан)
Живиця Д. Г. (Запоріжжя)	Румянцев К. Є. (Ужгород)
Иштван Такач (Мішкольц, Угорщина)	Савон І. Л. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Кополовець І. І. (Кошіце, Словацька Республіка)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Лаврик А. С. (Київ)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

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

**Відповідальний секретар:** Труфанов І. І.

## ЗМІСТ

**4 Оригінальні дослідження**

- 4 Оцінка рівня окисної модифікації білків в еякуляті інфертильних чоловіків на тлі токсикаротної інвазії  
*Воронцова Л. Л., Кенійз С. О., Коваленко В. А., Міхеев О. О.*
- 9 Лікування гнійно-запальних ускладнень пошкоджень та захворювань кісток таза  
*Труфанов І. І., Кляцький Ю. П., Трибушний О. В., Косило В. В., Кляцька Л. І., Юрченко П. Г.*
- 18 Тромбектомія у пацієнтів з тромбозом артеріо-венозної фістули: серія випадків  
*Вільданов С. Р., Никоненко А. О., Губка В. О., Русанов І. В., Будагов Р. І.*
- 22 Особливості перебігу ранового процесу при лікуванні гострого парапроктиту у хворих на цукровий діабет 2 типу  
*Милиця М. М., Чобей С. М., Солдусова В. В., Постоленко М. Д., Милиця К. М.*
- 27 Причини незадовільних результатів лікування деструктивних форм бешихи  
*Шаповал С. Д.*
- 31 Стан клітинної ланки вродженого імунітету у інфертильних чоловіків залежно від виду та кількості вживаного алкоголю  
*Козачук О. С., Воронцова Л. Л., Коваленко В. А.*
- 37 Порівняльний аналіз хірургічного лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженими пухлинами правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози  
*Копчак В. М., Шкарбан В. П., Перерва Л. О., Савицький А. О., Кропельницький В. О., Булик І. І., Масюк Ю. І., Міхальчевський В. П.*
- 46 Дерматоластика при декомпенсованих формах варикозної хвороби та посттромботичного синдрому  
*Русин В. І., Павук Ф. М., Ковальчук І. І., Носенко О. А.*
- 55 Гендерний детермінізм впливу кріоекстракту плаценти на гепатотропні ефекти езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки  
*Чиж М. О., Кошурба І. В., Марченко М. М., Гладких Ф. В., Бєлочкіна І. В.*
- 62 Характеристика антиульцерогенної активності кріоекстракту плаценти при гострому та хронічному ураженні шлунка  
*Гладких Ф. В., Кошурба І. В., Чиж М. О.*

**69 Огляд літератури**

- 69 Алгоритм лікування пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією на амбулаторному етапі  
*Кульбачук О. С., Сідь Є. В., Соловійов О. В., Піскун А. В.*
- 74 Хроноструктура та циркадні ритми параметрів згортуючої системи і нейрогуморальних регуляторних систем, що визначають добовий профіль артеріального тиску  
*Остапенко А. О., Клицинова Ю. О., Кульбачук О. С.*

## Contents

### 4 Original research

- 4 Assessment of oxidative proteins modification level in infertile males ejaculate secondary to toxocara invasion  
*Vorontsova L. L., Keniyz S. O., Kovalenko V. A., Mikheev O. O.*
- 9 Treatment of purulous-inflammatory complications of injuries and diseases of pelvic bones  
*Trufanov I. I., Klyatsky Yu. P., Tribushny O. V., Kosilo V. V., Klyatska L. I., Yurchenko P. G.*
- 18 Thrombectomy in patients with thrombosis of arterio-venous fistula: case series  
*Vildanov S. R., Nykonenko A. O., Gubka V. O., Rusanov I. V., Budagov R. I.*
- 22 Peculiarities of the course of the wound process in the treatment of acute paraproctitis in patients with type 2 diabetes  
*Milica M. M., Soldusova V. V., Postolenko M. D., Milica K. M., Chobey S. M.*
- 27 Reasons for unsatisfactory results of treatment of destructive forms of erysipelas  
*Shapoval S. D.*
- 31 The state of the cellular link of innate immunity in men depending on type and amount of alcohol consumed  
*Kozachuk O. S., Vorontsova L. L., Kovalenko V. A.*
- 37 Comparative analysis of surgical treatment of patients with locally advanced tumors right anatomical segment of pancreas  
*Kopchak Y. M., Shkarban V. P., Pererva L. O., Savitskiy A. O., Kropelnitskiy V. O., Bylik I. I., Maslyuk Yu. I., Mihalchevskiy V. P.*
- 46 Dermatoplasty for decompensated forms of varicose veins and post-thrombotic syndrome  
*Rusin V. I., Pavuk F. M., Kovalchuk I. I., Nosenko O. A.*
- 55 Gender determinism of the effect of placenta cryoextract on the hepatotropic effects of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage  
*Chyzh M. O., Koshurba I. V., Marchenko M. M., Hladkyh F. V., Belochkina I. V.*
- 62 Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach  
*Hladkykh F. V., Koshurba I. V., Chyzh M. O.*

### 69 Reviews of literature

- 69 The algorithm for the treatment of patients with treatment-resistant hypertension at the outpatient stage  
*Kulbachuk O. S., Sid E. V., Soloviov O. V., Piskun A. V.*
- 74 Chronostructure and circadian rhythms of the parameters of the coagulation system and neurohumoral regulatory systems determining diurnal profile of blood pressure  
*Ostapenko A. O., Klitsunova Yu. O., Kulbachuk O. S.*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.1](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.1)

L. L. Vorontsova, S. O. Keniyz, V. A. Kovalenko, O. O. Mikheev

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

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

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

## ASSESSMENT OF OXIDATIVE PROTEINS MODIFICATION LEVEL IN INFERTILE MALES EJACULATE SECONDARY TO TOXOCARA INVASION

### Оцінка рівня окисної модифікації білків в еякуляті інфертильних чоловіків на тлі токсокарозної інвазії

#### Abstract

Our research was aimed at revealing level of proteins oxidative proteins modification in ejaculate homogenate for patients with reproductive damages secondary to toxocara invasion.

**Materials and methods.** The article contains the data of researching proteins oxidative modification in ejaculate and values for congenital immunity cells factors in 89 men being divided into five groups depending on spermatozoa DNA values and presence or lack of toxocara invasion.

**The results.** According to the data obtained it has been established that increasing OPM values with different intensity in ejaculate depending on peculiarities of damaging factor were being observed. Incomplete phagocytosis of the neutrophil link was determined, but only in the 3rd and 4th groups was noted a simultaneous decrease in HSTsp and HSTst, which indicated a deep damage to the bactericidal system of phagocytes, which also, apparently, occurs due to inhibition of the metabolism of immunocompetent cells and their bioenergetic resources by toxic products of life activity of helminths. It was in the groups with the most pronounced oxidative stress that DNA fragmentation of spermatozoa was also observed, which, in turn, was combined with the more severe forms of pathozoospermia in the 4th and 5th groups we discovered earlier.

**Conclusions.** Thus, insignificant OPM increasing in patients of the third and fourth groups (with antibodies against toxocara) is connected with defense formed by helminths against damaging factors, such as OPM and phagocytosis, that is

#### Реферат

**Мета роботи.** Виявлення рівня окисної модифікації білків в еякуляті у пацієнтів із порушеннями репродуктивної функції на тлі токсокарозної інвазії.

**Матеріали та методи.** У статті висвітлено дані дослідження окисної модифікації білків в еякуляті та показників клітинних факторів вродженого імунітету 89 чоловіків, які були розділені на п'ять груп, залежно від рівня ДНК сперматозоїдів та наявності/відсутності токсокарозної інвазії.

**Результати.** Згідно з отриманими даними, встановлено, що у пацієнтів усіх досліджуваних груп спостерігалось збільшення рівня ОМБ в еякуляті різної інтенсивності, залежно від особливостей фактора, що ушкоджує. Визначався незавершений фагоцитоз нейтрофільної ланки, проте тільки в 3-й і 4-й групах відмічено одночасне зниження НСТсп і НСТст, що вказувало на глибоке ураження бактерицидної системи фагоцитів, що так само, мабуть, відбувається через пригнічення метаболізму імункомпетентних клітин та їх біоенергетичних ресурсів токсичними продуктами життєдіяльності гельмінтів. Саме в групах, з найбільш вираженим окислювальним стресом спостерігалась також і фрагментація ДНК сперматозоїдів, що, у свою чергу, поєднувалось з виявленими нами раніше більш важкими формами патозооспермії у 4-й та 5-й групах.

**Висновок.** У пацієнтів 3-ї та 4-ї груп (з наявністю антитіл до токсокарів) незначне збільшення ОМБ пов'язане з формуванням



*confirmed by incomplete phagocytosis secondary to functional and metabolic reserve deficiency. High OPM values in patients of second and fifth groups indicate only influence of environment (industrial pollutants in air), many of them can be themselves booster to develop and maintain OPM high values.*

**Keywords:** *oxidative proteins modification, cells factors of congenital immunity, toxocariasis, male infertility.*

*гельмінтами захисту проти ушкоджуючих їх факторів, таких як ОМБ та фагоцитоз, що підтверджується незавершеністю фагоцитозу на тлі дефіциту функціонально-метаболичного резерву. У пацієнтів 2-ї та 5-ї групи (з відсутністю антитіл до токсокарів) високі значення ОМБ вказують лише на вплив факторів навколишнього середовища (промислові політанти в атмосферному повітрі), багато з яких можуть самі бути пусковим механізмом для розвитку та підтримки високого рівня ОМБ.*

**Ключові слова:** *окислювальна модифікація білків, клітинні фактори вродженого імунітету, токсокароз, чоловіче безпліддя.*

## INTRODUCTION

Globally, 48,5 million couples are suffering from infertility. One of six couples in United Kingdom is categorized as infertile. In developing countries, infertility affects one of four couples. Male infertility constitutes about 40–50% of the incidence. A minimum of 30 million men worldwide are infertile. Mortality rate is higher in men with impaired semen quality than those who have normal semen quality. The initial evaluation of a male partner of an infertile couple should be done if there is a delay in the pregnancy in the female partner for one year or more from unprotected sexual intercourse. It can be done earlier if there is a predisposing factor for infertility. Tendency to increasing male factor in childless couples requires thorough study on this problem [1–3]. Deterioration of ejaculate in its qualitative parameters is not pathology but it's a result of harmful influence of environment (ecological, social, economical, infectious). These factors affect organism on cellular and molecular levels and result in pathozoospermia [4, 5].

Toxocariasis is one of the factors able to cause teratogenic modifications in males. Toxocariasis is helminthiasis which is one of the most frequently found over Ukraine [6, 7].

It is known, that oxidative stress is the main factor in destabilization of host genome in helminthiasis. Oxidative stress is cell damage after oxidation through formation of free radicals, which being in abundance are able to initiate disturbances in spermatozoa through induction of oxidative damage of lipids, proteins and DNA [8].

Oxidized proteins modifications (OPM) are precursors markers of oxidative cell damage. Recent studies have shown that activation of free radicals oxidation in particular with oxidized proteins is great danger in damage of genetic material such as somatic and generative host cells [9–10].

Recent reports concerning results of clinical and experimental studies have allowed the authors to emphasize in this field the aspects studied

insufficiently. For instance, OPM was always being assessed in the blood, but similar studies in ejaculate have not been performed though they would be more important.

Hence the aim of our studies is to reveal peculiarities for oxidative proteins modification in ejaculate of patients with disturbances of reproductive function secondary to toxocara invasion.

## MATERIAL AND METHODS

89 males aged between 20 and 45 have been examined within our research. All men have presented an agreement in written form for participation in the studies. The agreement has been approved by Institutional Committee on Bioethics and corresponded to the bases of Helsinki Declaration, as well as approved by the Committee on Bioethics at State Institution «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine», and corresponded to ethic, moral and legal requirements of the Order № 281 of Ministry of Health of Ukraine from 01.11.2000.

All patients have been divided into 5 groups. The first group (control one) included 12 fertile healthy men who had 1–2 children aged between 1 and 5 years. The second group (comparison) included 27 infertile patients with standard condition of spermatozoa DNA fragmentation and deprived of antibodies to toxocara.

The third group included 20 infertile men with standard condition of spermatozoa DNA fragmentation and antibodies to toxocara.

The fourth and fifth groups included 15 infertile men each with high values in spermatozoa DNA fragmentation, and antibodies to toxocara (4th group) and their lack (5th group) respectively.

Complex examination has been carried out including studying level in spermatozoa DNA fragmentation, presence or lack of toxocara invasion, cellular activity of congenital immunity factors and oxidative proteins modification in ejaculate homogenate extraction.

Oxidative proteins modification has been assessed in ejaculate homogenate extraction (patent RUN № 2525437C1). Ejaculate homogenate extraction has been obtained by process «freezing – thawing» with preliminary congelation of ejaculate at – 40 C and just at the time of performance it has been defrosted and subsequent centrifugation has been done at 3000 G for precipitation of spermatozoa membranes flaps. Liquid over-sedimentary was homogenate extraction, that is spermatoplasm with internal spermatozoa content. To obtain the whole numbers the recount of optical density obtained has been done in the samples studied on spermatozoa amount in 1 ml of ejaculate (units of optical density 10000 mln spermatozoa in 1 ml of ejaculate). (patent UAN № 122056).

Spermatozoa DNA fragmentation has been performed by technique Sperm Chromatin Dispersion (patent RF № 2373288). Standard values for this index were considered those below 30% from 500 spermatozoa calculated.

Toxocara invasion has been diagnosed by revealing in blood serum the amount of antibodies immunoglobulins G (Ig G) to toxocara using technique IFA with set of reagents «Vitrotest», Ukraine. Positive value as compared to optical density in specimen studied to utmost value of negative control has been calculated in every experimental sample. The result was considered as positive at values > 1,1.

Assessment for phagocytic activity of

neutrophils in the blood based on the method for determination of absorptive and digestive capacity to microbe test-culture after joint preincubation has been carried out [11].

Assessment for oxygen-dependent metabolism of neutrophils (NBT-test) and functional cell reserve (NBT-test induced) has been performed [12].

Activity for myeloperoxidase (MPO) in neutrophils has been determined by cytochemical method [13].

Method with bromphenol blue has been used for assessment of cation proteins (CP) in neutrophils [14].

Statistical analysis of data obtained was performed using computer programs set STATISTICA (StatSoft Statistic v.7.0.). Statistical significance of compared values with distribution different from standard, assessed by Kolmogorov-Smirnov test, has been established using Wald-Wolfowitz runs test at the significance level of 0,05. The data under consideration are presented as median (Me) and interquartile scope (RQ), presenting difference between meanings of 75 and 25 percentiles (RQ = 75% UQ – 25% LQ), where UQ is upper quartile and LQ is lower quartile.

## RESULTS

In assessment of OPM level value reduced in 25% was revealed in second group compared to control group (Table 1).

Table 1

OPM values in ejaculate of infertile men with regard for presence or lack of toxocara invasion  
Me (75% Q – 25% Q = RQ)

Value, units	Group 1 (n = 12)	Group 2 (n = 27)	Group 3 (n = 20)	Group 4 (n = 15)	Group 5 (n = 15)
OPM units optical density x10000/mln sperm in 1 ml	11,45 (16,45–11,45 = 5,20)	18,60* (11,10–5,10 = 6,00)	14,40*,** (21,90–6,90 = 15,00)	16,90*,** (26,30–14,80 = 11,50)	26,05*,** (57,05–18,10 = 38,95)

Notes: \* – statistically significant difference compared to control group ( $p < 0,01$ ), \*\* – statistically significant difference compared to 2 group ( $p < 0,01$ )

When studying values of functional and metabolic status for neutrophils in patients of second group it has been revealed reduced absorptive (NPN) and digestive (NPI) capacities of neutrophils at 30 and 120 minutes by 25% and 29% and by 32% and 52% as for values in control group respectively (Table 2).

Values of NBTsp-test have been decreased by 19% while the values of NBTst-test corresponded to the values in control group.

Concerning values of microbicidal system it may be said that CP level was decreased by 20%, while MPO activity was increased by 9%, that is not statistically reliable, but clinically this is very important with regard to control group.

Thus, in patients of second group functional failure was noted for neutrophils link in phagocytic

system secondary to preservation of functional and metabolic neutrophils reserve proving incomplete phagocytosis.

While determining OPM level in the third group the value increased by 26% and 32% was revealed as compared to both control and comparison groups respectively (Table 1).

After studying values for functional and metabolic neutrophils status in patients of third group it must be noted lowering both neutrophils absorptive capacity at 30 min and 120 min by 43% and 33% and their digestive function by 32% and 54% comparatively control group.

Values of NCT test (spontaneous and stimulated) have been decreased by 29% and 10% comparatively control group respectively.

Various modifications were being observed in



microbicidal induction: CP level was decreased by 22%, MPO activity was increased by 27% compared to control group (Table 2).

Thus, in the third group functional failure was observed in neutrophilic link of phagocytic system secondary to exhaustion in functional and metabolic reserve proving incomplete phagocytosis.

During OPM assessment in the fourth group values increased by 47% and 96% compared to control group has been registered (Table 1).

Lowering neutrophils absorptive and digestive capacities was observed at 30 min and at 120 min by 43% and 32%, and 32% and 50% compared to control group respectively.

Values of NBT-test (spontaneous and stimulated) have been decreased by 19% and 15% comparatively control group respectively

CP level was decreased by 13% compared to control group, while MPO activity corresponded with them (Table 2).

Thus, functional failure in neutrophils link of phagocytic system secondary to exhaustion of functional and metabolic reserve was observed in the fourth group proving incomplete phagocytosis.

Values increased by 127% and by 203% compared to both control and comparison groups were observed during OPM level assessment in the fifth group.

While studying values of neutrophils functional and metabolic status lowering absorptive and digestive capacity at 30 min and at 120 min by 33%, 25% and 36%, 57% compared to control group was observed.

The values of spontaneous NBT-test were lower by 9% than control ones, while the values of NBT

stimulated – test correlated to values in control group.

The level of CP was lowered by 35% while MPO activity corresponded to control values.

Thus, failure in neutrophils link of phagocytic system secondary to functional and metabolic cells reserve preserved has been observed in patients of fifth group, that showed incomplete phagocytosis.

Hence, on the basis of all reports presented it should be necessary to conclude that increasing OPM level with different intensity was observed in all patients irrespectively of group.

Probably, atmospheric air pollution serves as a background for development of oxidative stress, in particular, for OPM. It is precisely the chemical pollutants exert unspecific influence on free radicals production, that is particularly evident in the fifth group, while the lower OPM value in the third and fourth groups is explained by available toxocara invasion (as display of competition for efficient forms O<sub>2</sub>) [15, 16].

Incomplete phagocytosis of neutrophils link was observed in all groups under research, although simultaneous lowering NBTsp. and NBTst. was observed only in the third and fourth groups, indicating deep damage in phagocytic microbicidal system, that, probably, occurs because of suppression to metabolism in immunocompetent cells and their bioenergetic resources with toxic products resulted from vital functions of helminths.

Besides, spermatozoa DNA fragmentation was observed just in the groups with the most pronounced oxidative stress, that was combined with more severe forms of pathozoospermia revealed earlier in the fourth and fifth groups [17, 18].

Table 2

**Characteristic of functional and metabolic status of neutrophils in infertile males with regard for presence or lack of toxocara invasion**  
Me (75% Q – 25% Q = RQ)

Values, units	1 group (n = 12)	2 group (n = 27)	3 group (n = 20)	4 group (n = 15)	5 group (n = 15)
NPI at 30 min, %	66,5 (68,0–66,0 = 2,0)	50,0* (54,0–38,0 = 16,0)	38,0* (53,0–35,0 = 18,0)	38,0* (48,0–38,0 = 10,0)	45,0* (58,0–38,0 = 20,0)
NPN at 30 min, c.u.	2,2 (2,3–2,1 = 0,2)	1,5* (1,8–1,3 = 0,5)	1,5* (1,7–1,4 = 0,3)	1,5* (1,7–1,4 = 0,3)	1,4* (1,5–1,3 = 0,2)
NPI at 120 min, %	56,0 (57,0–55,0 = 2,0)	40,0* (50,0–33,0 = 17,0)	38,0* (50,0–25,0 = 25,0)	39,0* (50,0–30,0 = 12,0)	42,0* (52,0–30,0 = 22,0)
NPN at 120 min, c.u.	3,0 (3,1–2,9 = 0,2)	1,4* (1,7–1,2 = 0,5)	1,4* (1,8–1,2 = 0,6)	1,5* (1,7–1,4 = 0,3)	1,3* (1,5–1,0 = 0,5)
NBTsp., c.u.	2,1 (2,2–1,9 = 0,3)	1,7* (1,8–1,3 = 0,5)	1,5 (2,0–1,5 = 0,5)	1,7* (1,7–1,4 = 0,3)	1,9 (2,0–1,7 = 0,3)
NBTst., c.u.	2,0 (2,2–1,9 = 0,3)	2,0 (2,0–1,8 = 0,2)	1,8 (2,0–1,3 = 0,7)	1,7** (2,0–1,5 = 0,5)	2,0 (2,3–1,9 = 0,4)
CP, c.u.	2,3 (2,3–2,2 = 0,1)	1,6* (1,8–1,5 = 0,3)	1,8* (1,9–1,6 = 0,3)	2,0* (2,0–1,5 = 1,6)	1,5* (1,9–1,2 = 0,7)
MPO, c.u.	2,2 (2,3–2,1 = 0,2)	2,4 (2,7–2,1 = 0,6)	2,8* (2,8–1,6 = 1,2)	2,3 (2,6–2,1 = 0,5)	2,3 (2,8–2,0 = 0,8)

Notes: \* – statistically significant difference compared to control group ( $p < 0,05$ ), \*\* – statistically significant difference compared to 2 group ( $p < 0,05$ )

## CONCLUSION

1. The data obtained allowed to establish, that increasing OPM values with different intensity in ejaculate were observed in patients of all groups studied depending on damaging factor peculiarities.

2. Insignificant OPM increasing in patients of third and fourth groups, probably, is connected with forming by helminths (toxocara) defense

against their damaging agents, in particular, OPM and phagocytosis, that is confirmed by incomplete phagocytosis secondary to deficiency of functional and metabolic reserve.

3. The high OPM values in patients of second and fifth groups, probably indicate only influence of environment (industrial pollutants in air), many of them may be booster for development and maintenance of high OPM values.

## REFERENCES

1. Alahmar A. Effect of Vitamin C, Vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Int J Infertil Fetal Med.* 2017; 8: 45–49.
2. Wagner H, Cheng JW, Ko EY. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol.* 2018; 16: 35–43.
3. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed.* 2016; 14: 231–240.
4. Jugwirth A, Diemer T, Dohle GR. Guidelines on Male Infertility. *European Assotiation of Urology.* 2015; 1: 42–48.
5. Ni K, Steger K, Yang H et al. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocoele. *Andrology.* 2016; 4: 816–824.
6. Maspherson CN. The epidemiology and public health importance of toxocarasis: a soonosis of global importance. *International Journal of Parasitology.* 2013; 43 (12–13): 999–1008.
7. Rao M, Zhao XL, Yang J et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl.* 2015; 17: 668–675.
8. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – A clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 2008; 14: 243–258
9. Abd-Aziz N, Chatterjee C, Durairajanayagam D. Corticosterone-induced oxidative stress alters epididymal sperm fertility in rats. *ASM Sci J.* 2014; 8: 117–124.
10. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility: a clinical perspective. *Studies on Men's Health and Fertility.* 2012; 2: 325–353.
11. Frimel N. Immunological methods. *Medicina,* 1984, 472 p.
12. Viksman M, Mayanskij A. Way of estimating the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: method. recommendations. *Kazan NIEM,* 1979, 21 p.
13. Narcisov R. Cytochemical researches of leukocytes. *Laboratornoe delo.* 1964; 3: 150–151.
14. Shubich M. Identification of cationic protein in cytoplasm of leukocytes with bromophenol blue. *Citologiya.* 1974; 10: 1321–1322.
15. Tuross OI. Analysis of the risk to the population's health from atmospheric air pollution by industrial enterprises in Zaporozhye. *Medical perspectives.* 2008; 1 (13): 93–97.
16. Usachova OV, Dralova OA, Konakova OV. Visceral toxocarosis: features of clinical course clinical case. *Collection of scientific works of employees of NMAPE named after PL Shupika.* 2013; 3: 304–307.
17. Janiszewska E, Kokot I, Kmieciak A et al. The Association between Clusterin Sialylation Degree and Levels of Oxidative–Antioxidant Balance Markers in Seminal Plasmas and Blood Sera of Male Partners with Abnormal Sperm Parameters. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23 (18): 49–57.
18. Vorontsova LL, Kryvohatskaya YO, Kovalenko VA et al. The interdependence of sperm DNA fragmentation and availability toxocara invasion in violation of. *Modern medical technology.* 2016; 3 (30): 111–116.

*Стаття надійшла до редакції 10.01.2023*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.2](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.2)I. I. Trufanov<sup>1</sup>, Yu. P. Klyatsky<sup>1</sup>, O. V. Tribushny<sup>1</sup>, V. V. Kosilo<sup>1</sup>, L. I. Klyatska<sup>2</sup>, P. G. Yurchenko<sup>2</sup><sup>1</sup>State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine<sup>2</sup>Zaporizhzhya State Medical University  
Zaporizhzhia, UkraineI. I. Труфанов<sup>1</sup>, Ю. П. Кляцький<sup>1</sup>, О. В. Трибушний<sup>1</sup>, В. В. Косило<sup>1</sup>, Л. І. Кляцька<sup>2</sup>, П. Г. Юрченко<sup>2</sup><sup>1</sup>Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна<sup>2</sup>Запорізький медичний університет  
Запоріжжя, Україна

## TREATMENT OF PURULOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF INJURIES AND DISEASES OF PELVIC BONES

### Лікування гнійно-запальних ускладнень пошкоджень та захворювань кісток таза

#### Abstract

Purulent-inflammatory complications of fractures of pelvic bones represent up to currently one of the most difficult and little-studied sections of traumatology. Complexity anatomical structure and topographic relations of the pelvic region, deep location a significant part of the bones under the muscle mass create objective difficulties for surgical treatment of bone damage and later in the diagnosis of purulent processes. Osteomyelitis of the pelvis is accompanied by high mortality and is from 2,5 to 52% as in acute and in the chronic stage of the disease.

**Purpose of the study.** By analyzing clinical mistakes and the possibility of purulent-inflammatory complications during operative treatment and postoperative management of patients with fractures bones of the pelvis, as well as to determine methods of diagnosis, treatment and ways of prevention traumatic sacroiliitis.

**Materials and methods.** In the period from 2017 to 2022 in the bone-purulent surgery department of Zaporizhzhia city clinical hospital № 9 treated 9 patients with purulent processes in of the pelvic region, 6 (66,3%) of them were men, and 3 (33,4%) were women. With postoperative osteomyelitis, which occurred after osteosynthesis with plates of multiple pelvic bone fractures, 4 (44,5%) patients were treated. Conservative therapy with sacroiliitis, the cause of which was abortion, received by 2 (22,2%) women, 1 (11,1%) patient suffered

#### Реферат

Гнійно-запальні ускладнення переломів кісток таза представляють до теперішнього часу один із тяжких і мало вивчених розділів травматології. Складність анатомічної будови і топографічних співвідношень області таза, глибоке розташування значної частини кісток під м'язовим масивом створюють об'єктивні труднощі для хірургічного лікування пошкоджень кісток і в подальшому в діагностиці гнійних процесів. Остеомієліти таза супроводжуються високою летальністю і складають від 2,5 до 52% як в гострій, так і в хронічній стадії захворювання.

**Мета роботи.** Проаналізувати клінічні помилки і можливість виникнення гнійно-запальних ускладнень при оперативному лікуванні та післяопераційному веденні хворих з переломами кісток таза, а також визначити методи діагностики, лікування та шляхи профілактики сакроіліїтів травматичного характеру.

**Матеріали і методи.** В період з 2017 по 2022 роки у відділенні кістково-гнійної хірургії 9 міської клінічної лікарні отримували лікування 9 хворих з гнійними процесами в області таза, з них чоловіків було 6 (66,3%), а – жінок 3 (33,4%). З післяопераційним остеомієлітом, який виник після остеосинтезу пластинами множинних переломів кісток таза, лікувалося 4 (44,5%) пацієнта. Консервативну терапію з сакроіліїтом, причиною якого був аборт, отримували 2 (22,2%) жінки, 1 (11,1%) хворий страждав на правосторонній сакроіліїт з дитячого віку



from right-sided sacroiliitis since childhood and repeatedly operated, and 2 (22,2%) men were treated with cause of sacroiliitis, which occurred after slaughter of the sacroiliac joint area.

**Results.** All patients who were treated in the bone-purulent surgery department for purulent-inflammatory processes of pelvic bones, recovered and were discharged for outpatient treatment. While treatment in the ward, patients received complex treatment, which included conservative therapy and surgical intervention. Despite the introduction of modern methods of treatment of osteomyelitis of the pelvis, a trend of steady growth in the number is noted exits of patients with disabilities, which is confirmed by world statistics.

**Conclusions.** Lack of hard fixation of bone fragments by implants increases the risk of purulent complications in the postoperative period. Use of additional diagnostic methods and complex treatment, which includes radical purulent sanitation foci, creation of favorable conditions for tissue regeneration, prevention of relapses suppuration, targeted antibacterial therapy, correction of homeostasis indicators and increases the protective forces of the body during purulent processes of the bones and joints of the pelvis achieving positive results in 80.2% of patients.

**Keywords:** postoperative osteomyelitis of the pelvis, sacroiliitis, surgical treatment, antibacterial therapy.

і неодноразово оперувався та 2 (22,2%) чоловіка проходили лікування з приводу сакроілеїту, який виник після забою області крижово-клубового суглобу.

**Результати.** Усі хворі, що лікувалися у відділенні кістково-гнійної хірургії з приводу гнійно-запальних процесів кісток таза, видужали і були виписані на амбулаторне лікування. Знаходячись у відділенні пацієнти отримували комплексне лікування, яке включало консервативну терапію і оперативне втручання. Незважаючи на впровадження сучасних методів лікування остеомієліту таза, відмічається тенденція неухильного зростання кількості виходів хворих на інвалідність, що підтверджується світовою статистикою.

**Висновки.** Відсутність жорсткої фіксації фрагментів кісток імплантатами підвищує ризик виникнення гнійних ускладнень в післяопераційний період. Використання додаткових методів діагностики та комплексне лікування, яке включає радикальну санацію гнійного вогнища, створення сприятливих умов для регенерації тканин, профілактику рецидивів нагноєння, цілеспрямовану антибактеріальну терапію, корекцію показників гомеостазу і підвищення захисних сил організму при гнійних процесах кісток і суглобів таза сприяє досягненню позитивних результатів у 80,2% хворих.

**Ключові слова:** післяопераційний остеомієліт таза, сакроілеїт, оперативне лікування, антибактеріальна терапія.

## INTRODUCTION

Purulent-inflammatory complications of fractures of pelvic bones represent up to currently one of the most difficult and little-studied sections of traumatology. Complexity anatomical structure and topographic relations of the pelvic region, deep location a significant part of the bones under the muscle mass create objective difficulties for surgical treatment of bone damage and later in the diagnosis of purulent processes [1, 4].

Refusal of full-fledged surgical treatment in the early period after receiving trauma in modern surgery is the rule rather than the exception, and is not stable enough fixation of debris is the main factor in the formation of a purulent process.

Flat bones of the pelvis with dense compact walls and located inside spongy substance contribute to the unhindered spread of the infection throughout the bone and its penetration into other pelvic bones and adjacent joints.

In this case, the numerous abscesses in the pelvis make it even more difficult surgical treatment, reduce the effectiveness of conservative therapy, create conditions for large cicatricial changes in the tissues and form foci of dormant infection – one of sources of recurrences of purulent inflammations [2]. Bruises in the

pelvic area without breaking the integrity of bone tissue in a certain condition of the body can lead to inflammation of the sacroiliac joint, namely sacroiliitis.

In conjunction with this, it is not surprising that osteomyelitis of the pelvis is accompanied by a high lethality and amounts to 2,5 to 52% both in acute and in the chronic stage of illness. Decreased effectiveness of daily antibacterial therapy, overdose of antibiotic-resistant microflora lead to an increase in the frequency of unsatisfactory results from 14 to 77% [6].

An important role in the overcoming of the purulent process is played by the localization and number of fractures of the pelvic ring and, in particular, the ear of the cellular spaces [5]. The cellular tissue accompanies the veins and nerves, as they go to the internal organs and in the vascular region of the pelvis. Following the tribute of V.F. Voyno-Yasinetsky, the spaces of the veins are quickly lit up in the ignition process and the numerical variants of rotten floods are established at the very pelvis, in the back space, and in the lower rinds.

Localization and number play an important role in the course of the purulent process fractures of the pelvic ring and, accordingly, damage to the fibrous spaces [5]. Cellulose accompanies vessels

and nerves, which are directed to internal organs and neighboring areas of pelvis. According to V.F. Voyno-Yasinetskyi, fibrous spaces are quickly involved in inflammatory process and numerous variants of purulent swellings are formed in the pelvis itself, in extra-abdominal space and in the lower limbs.

The deep location of the pelvic bones and a significant number of muscles cause unfavorable conditions for the direct exit of pus to the outside near the osteomyelitis focus. Manure spreads over a certain distance and involves large vascular and nerve plexuses in the process, causing a whole series of complications. Primary disability with severe injuries of the pelvis, which were complicated by a purulent process, is an average of 14%, and in patients with a combination damage to the pelvis and acetabulum can reach up to 50% [4].

Mistakes in the treatment of fractures of the pelvic bones, which later cause purulent complications can be divided into three groups:

#### 1. Organizational:

- unjustified transfer of the injured person from one medical institution to another without primary surgical stabilization of the pelvis;

- lack of medical information about the assistance provided, which violates the phasing treatment.

#### 2. Therapeutic and diagnostic:

- underestimation of real blood loss in victims with pelvic bone fractures;

- incomplete withdrawal of the patient from the shock state;

- insufficient x-ray examination;

- defects of the primary clinical examination.

#### 3. Tactical:

- performance of final surgical stabilization of the pelvis before recovery from shock without proper anesthetic support;

- incomplete primary correction of blood loss;

- insufficient repositioning of debris;

- removal of large bone fragments;

- traumatization of nerve roots;

- failure to achieve stable fixation of fragments with implants, which leads to occurrence of inflammatory processes;

- late start of rehabilitation measures and verticalization of the victim [7, 8].

Purpose: by analyzing clinical mistakes and the possibility of purulent-inflammatory complications during operative treatment and postoperative management of patients with fractures bones of the pelvis, as well as to determine methods of diagnosis, treatment and ways of prevention traumatic sacroiliitis.

## MATERIALS AND METHODS

In the period from 2017 to 2022 in the bone-purulent surgery department of Zaporizhzhia

city clinical hospital № 9 treated 9 patients with purulent-inflammatory processes in pelvic area, of which there were 6 (66,3%) men and 3 (33,4%) women. All patients are of working age from 27 to 54 years old. With postoperative osteomyelitis, which occurred after osteosynthesis with plates multiple fractures of the pelvic bones, 4 (44,5%) patients were treated. With sacroiliitis, the reason who had an abortion, 2 (22,2%) women received conservative therapy, 1 (11,1%) patient suffered from right-sided sacroiliitis since childhood and underwent multiple operations and 2 (22,2%) men were treated for sacroiliitis, which occurred after the slaughter of the region sacroiliac joint.

The main cause of the inflammatory complication during osteosynthesis with bone plates fractures of the pelvic bones is the lack of rigidity of fixation by implants. Eliminate purulent the process is possible only by removing all metal structures.

Sacroiliitis is inflammation of the sacroiliac joint, which occurs as an independent disease, as well as a symptom of other diseases of an infectious or autoimmune nature.

The disease begins with a throbbing pain on the back surface of the pelvis with radiation in hip and knee joints. Body temperature rises to 39,0°C. Palpation and percussion along the course of the sacroiliac joint is painful. Establishing a diagnosis has certain difficulties, so special information tests are used to diagnose the lesion sacroiliac joint.

Test of pressure on the iliac bone. The patient lies on his side. A doctor with two hands located on the iliac bone on the side of the lesion, exerts pressure on the pelvis. Appearance pain during the test indicates pathology in the sacroiliac joint.

Stretch test. The patient lies on his back. Simultaneous pressure on the upper ones the front spines of the iliac bones cause pain in the affected joint.

Genslen's test. The patient lies on his back, located closer to the edge of the table or hanging from it on the affected side. In order to stabilize such a position and fixation of the lumbar spine, the opposite leg bends in the knee and hip joints so that it is pulled as close to the body as possible. The doctor is passive bending the leg that hangs over the edge of the table. Pain in the sacroiliac joint occurs or increases [3].

Laboratory test results (general blood test, procalcitonin, C-reactive protein) indicate an inflammatory process in the body. After three weeks of running X-rays and computer tomography in the affected area of the disease are monitored expansion of the joint space and destruction of cartilage.

The disease can proceed as synovitis, osteoarthritis and panarthrititis. With synovitis it is possible use conservative therapy, which includes adequate antibacterial therapy according to the results of cultures of the content and sensitivity

of the flora to antibiotics, infusion therapy aimed at reducing body intoxication and improving blood circulation, as well as immunotherapy and vitamin therapy.

Osteoarthritis and panarthrosis can be surgically eliminated by performing resection of the sacroiliac joint with the removal of sequestrations and opening of all swellings further adjustment of the drainage system.

#### THE RESULTS AND DISCUSSION

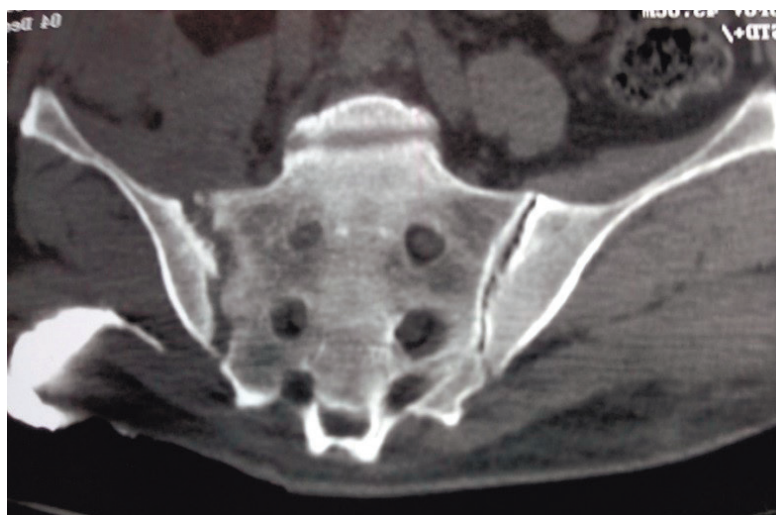
All patients who were treated in the bone-purulent surgery department for purulent inflammatory processes of pelvic bones, recovered and were discharged for outpatient treatment. While in the ward, patients received complex treatment, which included conservative therapy and surgical intervention.

A clinical example. Patient R., 29 years old, was hospitalized in the department with complaints for sharp pains in the right sacroiliac joint and right thigh. He said he was sick for seven days back,

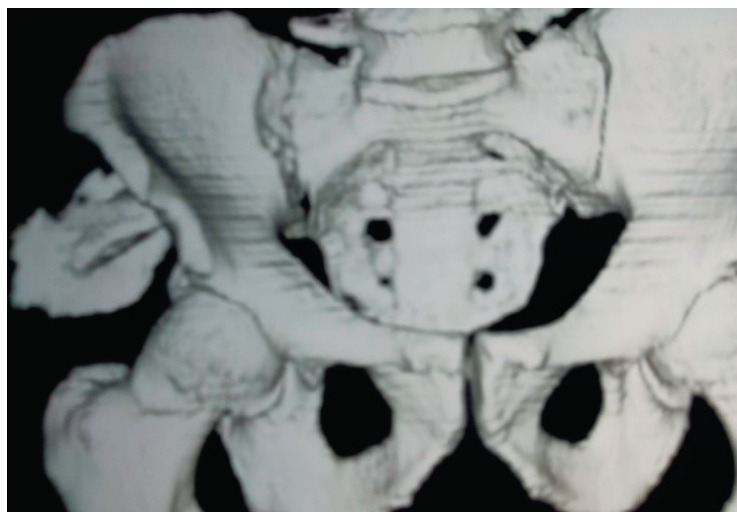
when after hypothermia there was pain in the pelvis and an increase in temperature to 39,0 °C. It is known from the anamnesis that the patient has been suffering from chronic sacroiliitis since the age of 14. Was treated in regional children's hospital.

During examination, the patient has a sharp pain over the right sacroiliac joint and there is a fistula with purulent contents. Pronounced swelling of the right thigh. Movements in the right hip joints are limited due to pain. Body temperature is 38,5°C. In the general blood analysis, leukocytosis  $14 \times 10^9/l$ , ESR 45 mm/h, procalcitonin 2,2 ng/ml. An important role in the diagnosis of inflammatory processes in the pelvis is played by the examination radiography, contrast fistulography and computed tomography. Result computer tomography – destruction of the ilium and sacrum in the area of formation joint (Fig. 1).

In the 3D measurement, damage to the right sacroiliac joint and on in contrast computer tomography, the contrast liquid spreads through the fistula to joint (Fig. 2, 3).

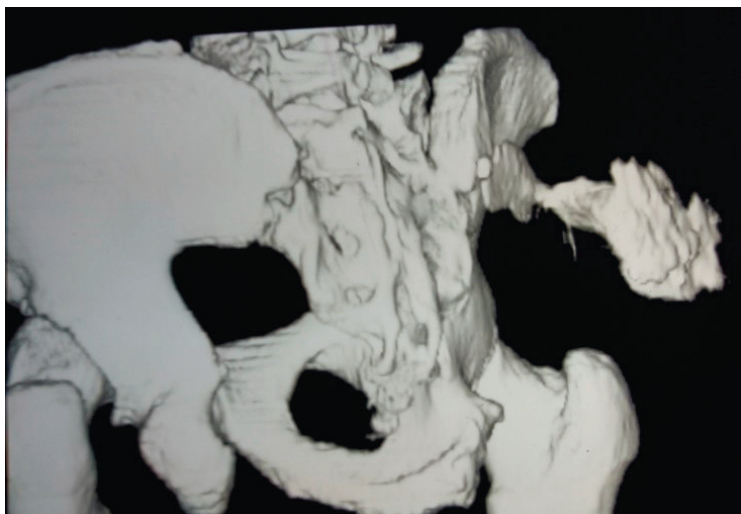


*Fig. 1. Destruction of the sacroiliac joint*



*Fig. 2. Computed tomography 3D measurement of the right lesion is noted sacroiliac joint*





*Fig. 3. On a contrast-enhanced computed tomography, contrast liquid in the fistula spreads to the joint*

On the day of hospitalization, the patient was prescribed empiric antibacterial, detoxification therapy and vascular drugs. A diagnostic puncture of the soft tissue was carried out tissues of the right thigh, in which pus was obtained. After

preoperative preparation of the patient performed surgical remediation of the purulent focus with «window» resection of the sacroiliac joint and the opening of purulent swellings in the area of the right thigh (Fig. 4, 5).



*Fig. 4. Resection of the sacroiliac joint with surgical repair*



*Fig. 5. Opening of purulent swellings between the muscles on the back surface of the thigh*

Comprehensive treatment carried out in the postoperative period, including drug therapy and dressings contributed to wound healing (Fig. 6, 7).

Purulent-inflammatory processes in bone

fractures are a separate group of complications pelvis with displacement after surgery. The main cause of infection is unstable fixation of implants in the bone (Fig. 8a, 8b).



Fig. 6. Postoperative wounds with installed drainage tubes



Fig. 7. Purulent-inflammatory process in the area of the sacroiliac joint and hip purchased, wounds healed



8a



8b

Fig. 8a, 8b. A large number of different implants that do not perform fixing function



To eliminate the infection, it is necessary to remove the metal structures, carefully washing with antiseptics the focus of inflammation through drainage in the postoperative period and targeted antibacterial therapy according to the results of bacteriological culture.

A clinical example. Patient B., 26 years old. A year after the operation for the drive multiple

fractures of the pelvic bones, the patient developed a late purulent complication in the region fixing periosteal plates with the formation of a fistula. Surgical rehabilitation was carried out foci of inflammation with the removal of fixing structures contributed to the elimination of the inflammatory process and recovery of the patient (Fig. 9, 10, 11a, 11b, 12a, 12b).

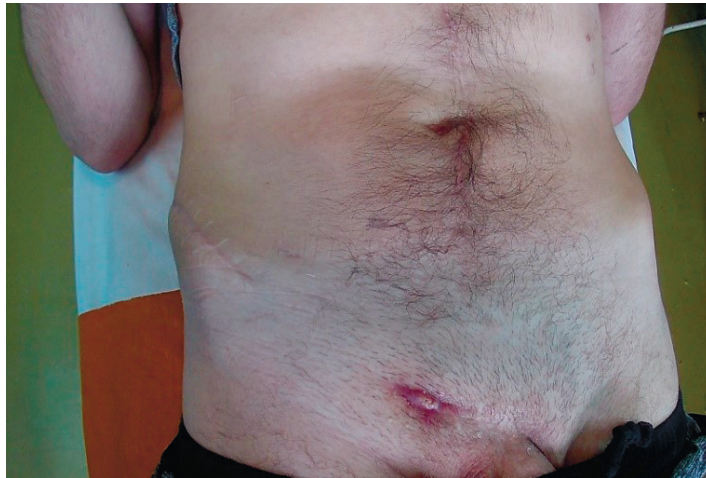


Fig. 9. Fistula with purulent content in the projection of the right pubic bone. The bottom of the wound is pubic bone and plate

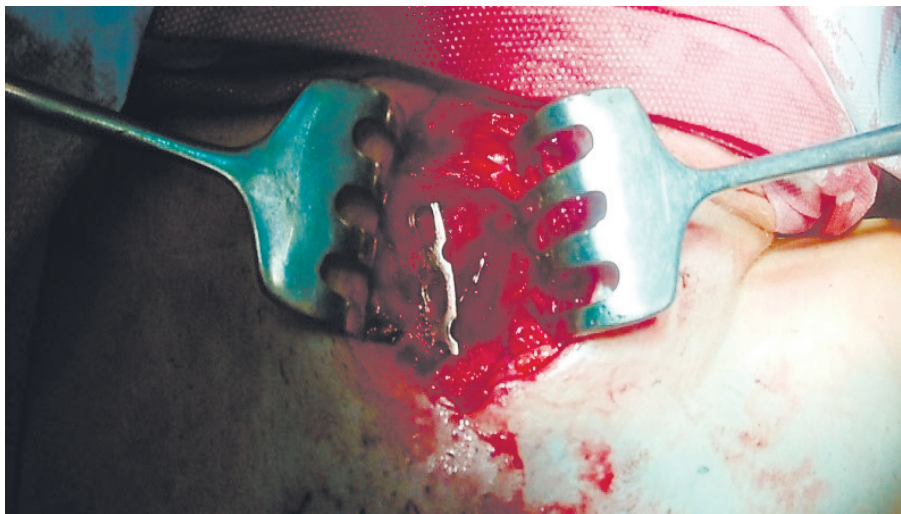


Fig. 10. Surgical rehabilitation with the selection of screws and plates in the area of the pubic bone



11a



11b

Fig. 11a, 11b. Postoperative wounds in the pelvic region with an installed drainage tube





12a



12b

*Fig. 12a – on the fistulogram, the contrast liquid spreads along plates from the pubic bone to the ilium; 12b – radiograph after removal of plates from the anterior half-ring 1 year after metal-osteosynthesis surgery*

In some cases, with osteomyelitis of the pelvic bones, pus descends between the muscles to of the middle third of the thigh and manifests itself

there by the formation of a fistula through which it exits. The diagnosis is established using contrast fistulography (Fig. 13).



*Fig. 13. On the fistulogram, the contrast liquid spreads along the fistula from thighs to the pubic and gluteal bones*

According to the Traumatology Medical and social expert commission, despite the implementation of modern methods treatment of osteomyelitis of the pelvis, a trend of steady growth in the number of exits is noted patients with disabilities, which is confirmed by world statistics [7].

### CONCLUSIONS

1. In the structure of purulent complications of bones and joints of the pelvis, the vast majority constitute inflammation after surgical interventions with the use of fixing implants.

2. Lack of rigid fixation of bone fragments by implants increases the risk occurrence of purulent-inflammatory complications in the postoperative period.

3. The use of additional methods for purulent processes in the bones and joints of the pelvis diagnostics and comprehensive treatment, which includes radical sanitation of the purulent focus, creation of favorable conditions for tissue regeneration, prevention of relapses of suppuration, targeted antibacterial therapy, correction of homeostasis indicators and increase of the body's protective forces, contributes to the achievement of positive results in 80,2% of patients.

4. Certain methods of trauma care for injuries need improvement and diseases of the pelvis, aimed at reducing damage to soft and bone tissues, which will contribute to the prevention of purulent-inflammatory complications.

### REFERENCES

1. Zubritsky VF, Tsuranov SV, Melnyk KP. Diagnosis and treatment of purulent-septic diseases Complicated pelvis fracture. Department

of Traumatology and Orthopaedics. 2015; 1 (13): 8–13.

2. Lysyuk YuS, Zubenko OV, Savchak YaO. Purulent infection of the soft tissues of the pelvis and thigh, caused intrauterine spiral. Hospital surgery. 2015; 2: 73–75.
3. Slobodin TN. Sacroiliitis. Diagnostic traps. International Neurological magazine. 2016; 7 (85): 99–104.
4. Tufanov II. Mistakes and complications in the operative treatment of pelvic bone fractures. Modern medical technologies. 2022; 2 (53): 36–40.
5. Gänsslen A, Müller M, Nerlich M, et al. Acetabular Fractures. Diagnosis, Indications, Treatment Strategies. Thieme. 2017; 339.
6. Hayes PJ, Carroll CM, Roberts CS, et al. Operative treatment of acetabular fractures in the Medicare population. Orthopaedics. 2013; 36 (8): 1065–1070.
7. Burluka VV. Surgical treatment of victims with unstable pelvic injuries with polytrauma [dissertation]. Kyiv, Ukraine; Ukrainian Military Medical Academy; 2018. 369p.
8. Trufanov II, Tribyshniy OV, Klyackiy UP, et al. Medical and social consequences of pelvic bone fractures according to Zaporizhzya traumatological medical and social expert commission. Modern Medical Technology. 2021; 1 (48): 36–43.

*Стаття надійшла до редакції 17.01.2023*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.3](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.3)С. Р. Вільданов<sup>1</sup>, А. О. Никоненко<sup>1</sup>, В. О. Губка<sup>1</sup>, І. В. Русанов<sup>2</sup>, Р. І. Будагов<sup>1</sup><sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

Запоріжжя, Україна

<sup>2</sup>Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Запоріжжя, Україна

S. R. Vildanov<sup>1</sup>, A. O. Nykonenko<sup>1</sup>, V. O. Gubka<sup>1</sup>, I. V. Rusanov<sup>2</sup>, R. I. Budagov<sup>1</sup><sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University

Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»

Zaporizhzhia, Ukraine

## ТРОМБЕКТОМІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТРОМБОЗОМ АРТЕРІО-ВЕНОЗНОЇ ФІСТУЛИ: СЕРІЯ ВИПАДКІВ

### Thrombectomy in patients with thrombosis of arterio-venous fistula: case series

#### Реферат

#### Abstract

**Вступ.** Завдяки використанню замісної ниркової терапії на сучасному етапі розвитку медицини можлива повна медична та соціальна реабілітація пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності. Запорукою проведення ефективного програмного гемодіалізу є формування адекватного постійного судинного доступу. Забезпечення оптимального використання та функціонування постійного судинного доступу є мультидисциплінарною проблемою. В даний час жоден з відомих варіантів постійного судинного доступу не є ідеальним, але більшою мірою вимогам відповідає нативна артеріовенозна фістула. Ускладнення з боку судинного доступу для гемодіалізу залишається актуальним для їх вирішення на сьогоднішній день. Найчастішим ускладненням з боку судинного доступу є тромбоз артеріовенозної фістули. Для хворих з хронічною нирковою недостатністю, що знаходяться на програмному гемодіалізі, тромбози судинного доступу становлять велику небезпеку, яка в кінцевому підсумку може призвести до неможливості подальшого проведення гемодіалізу та є основною причиною госпіталізації та високої летальності цього контингенту хворих та потребує скорого вирішення.

**Клінічні випадки.** 17 пацієнтам була виконана тромбектомія з підшкірної «фістульної» вени верхньої кінцівки. Вік пацієнтів був 49,0 (44,0–61,0) років. За гендерними ознаками досліджувані пацієнти були розподілені таким

**Introduction.** Thanks to the use of renal replacement therapy at the current stage of medical development, complete medical and social rehabilitation of patients with end-stage chronic renal failure is possible. The key to effective programmed hemodialysis is the formation of adequate permanent vascular access. Ensuring the optimal use and functioning of permanent vascular access is a multidisciplinary challenge. Currently, none of the known options for permanent vascular access is ideal, but a native arteriovenous fistula meets the requirements to a greater extent. Complications from vascular access for hemodialysis remain relevant for their solution today. The most common complication of vascular access is thrombosis of an arteriovenous fistula. For patients with chronic renal failure who are on programmed hemodialysis, thrombosis of vascular access is a great danger, which ultimately can lead to the impossibility of further hemodialysis and is the main reason for hospitalization and high mortality of this contingent of patients and needs an urgent solution.

**Clinical cases.** 17 patients underwent thrombectomy from the subcutaneous «fistula» vein of the upper extremity. The age of the patients was 49,0 (44,0–61,0) years. By gender, the studied patients were distributed as follows: women – 9 (53%), men – 8 (47%). Among 17 (100%) operated patients, 12 (71%) had late thrombosis, 5 (29%) had early thrombosis of arteriovenous



чином: жінки – 9 (53%), чоловіки – 8 (47%). Серед 17 (100%) оперованих пацієнтів у 12 (71%) був пізній тромбоз, у 5 (29%) – ранній тромбоз артеріовенозної фістули. З 5 (100%) пацієнтів з раннім тромбозом артеріовенозної фістули у 2 (40%) пацієнтів тромбектомія була ефективною. Натомість у 12 (100%) пацієнтів з пізнім тромбозом артеріовенозної фістули тромбектомія мала успіх лише в 4 (33%) випадках.

**Обговорення.** Причиною тромбозу будь-якого судинного анастомозу, є насамперед гіперплазія неоінтими за рахунок проліферації гладком'язових клітин судинної стінки. Дана обставина веде до формування стенозу анастомозу, і як тільки значення стенозу набувають гемодинамічно значимого характеру (> 50% просвіту судини), ризик розвитку тромбозу зростає більш ніж на 50%. Однієї лише тромбектомії недостатньо для відновлення прохідності постійного судинного доступу у довгостроковій перспективі, оскільки стеноз, що обмежує потік, є більш ніж у 85% випадках.

**Висновки.** Неоінтимальна гіперплазія є основною причиною прогресуючого стенозу та наступного тромбозу артеріовенозної фістули. Тромбектомія показана при тромбозі артеріовенозної фістули у ранньому післяопераційному періоді (до 30 днів після формування артеріовенозної фістули). Самостійно тромбектомії недостатньо для відновлення прохідності постійного судинного доступу у довгостроковій перспективі та кінцеве лікування потребує його реконструкції на ранньому етапі або створення нової артеріовенозної фістули.

**Ключові слова:** гемодіаліз, артеріовенозна фістула, стеноз, тромбоз, тромбектомія.

*fistula. Of 5 (100%) patients with early thrombosis of arteriovenous fistula, thrombectomy was effective in 2 (40%) patients ( $p = 0,038$ ). On the other hand, in 12 (100%) patients with late thrombosis of arteriovenous fistula, thrombectomy was successful in only 4 (33%) cases.*

**Discussion.** The cause of thrombosis of any vascular anastomosis is primarily hyperplasia of the neointima due to the proliferation of smooth muscle cells of the vascular wall. This circumstance leads to the formation of stenosis of the anastomosis, and as soon as the stenosis values become hemodynamically significant (> 50% of the lumen of the vessel), the risk of developing thrombosis increases by more than 50%. Thrombectomy alone is insufficient to restore patency of the permanent vascular access in the long term, as flow-limiting stenosis is present in more than 85% of cases.

**Conclusions.** Neointimal hyperplasia is the main cause of progressive stenosis of arteriovenous fistula and subsequent thrombosis. Thrombectomy is indicated for thrombosis of arteriovenous fistula in the early postoperative period (up to 30 days after arteriovenous fistula formation). Thrombectomy alone is not enough to restore the patency of the permanent vascular access in the long term, and the final treatment requires its reconstruction at an early stage or the creation of a new arteriovenous fistula.

**Keywords:** hemodialysis, arteriovenous fistula, stenosis, thrombosis, thrombectomy.

## ВСТУП

Найбільш поширеним видом замісної ниркової терапії у всьому світі, на сьогоднішній день, є програмний гемодіаліз [1]. Для ефективного лікування гемодіалізом пацієнту необхідний добре функціонуючий та стабільний судинний доступ. Вданий час існує 3 варіанти: артеріовенозна фістула, синтетичний протез та центральний венозний катетер [2, 3]. Якісним судинним доступом прийнято вважати таким, що забезпечує відповідність швидкості кровотоку призначеній дозі вискоєфективного діалізу, функціонує досить довго і не має ускладнень [4]. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative рекомендують нативну артеріовенозну фістулу як основний судинний доступ при гемодіалізі у зв'язку з більш високою якістю життя та нижчим рівнем ускладнень [5]. Незважаючи на переваги артеріовенозної фістули, вони мають обмежений час використання для постійного доступу. Основними обмежувальними факторами артеріовенозної фістули є сте-

ноз та наступний тромбоз. Повідомляється, що запалення та атеросклероз є провокуючими факторами неоінтимальної гіперплазії та стенозу [6]. Ускладнення, пов'язані з гемодіалізним судинним доступом, як і раніше, серйозно впливають на захворюваність і смертність [7]. Виникнення ускладнень судинного доступу пов'язане із необхідністю повторних госпіталізацій, погіршенням стану пацієнтів, підвищенням летальності. Тромбоз сформованої артеріовенозної фістули залишається частим ускладненням і може бути як раннім (протягом 1 місяця після формування артеріовенозної фістули), так і пізнім (у віддалені строки). Пошук способів запобігання та боротьби з ускладненнями з боку постійного судинного доступу залишається актуальним [8].

## КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

На базі клініки госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету у відділенні трансплантації Запорізької обласної

клінічної лікарні за період з 2020 р. по 2022 р. 17 пацієнтам була виконана тромбектомія з підшкірної «фістульної» вени верхньої кінцівки. Усі пацієнти отримували замісну ниркову терапію методом програмного гемодіалізу 12 годин на тиждень (кожен сеанс по 4 години 3 рази на тиждень) впродовж 4,0 (0,0–8,0) років. За клініко-лабораторними даними пацієнти були компенсовані, показники системи згортання крові, згідно коагулограми, були в межах референтних значень. Вік пацієнтів був 49,0 (44,0–61,0) років. За гендерними ознаками досліджувані пацієнти були розподілені наступним чином: жінки – 9 (53%), чоловіки – 8 (47%). Серед 17 (100%) оперованих пацієнтів у 12 (71%) був пізній тромбоз (> 30 дів після операції формування артеріовенозної фістули), у 5 (29%) – ранній тромбоз артеріовенозної фістули (< 30 дів після операції).

Опис операції. Під інфільтраційною анестезією 0,5% розчином новокаїну паралельно післяопераційному рубцю в проекції підшкірної «фістульної» вени пошарово виконували поздовжній розріз. Мобілізували підшкірну «фістульну» вену руки, брали на турнікет. Поперечна венотомія. Проксимальніше венотомії вену перетискали судинною клемою. У підшкірну «фістульну» вену в дистальному напрямку вводили катетер Fogarti, роздували балончик. При тракції з судини видаляли тромботичні маси. Оцінювали артеріальний кровотік. Дистальніше венотомії підшкірну «фістульну» вену перетискали судинною клемою. Оцінювали ретроградний кровотік. Підшкірну «фістульну» вену промивали фізіологічним розчином з гепарином. Венотомний дефект ушивали безперервним обвивним швом. Поліпропіленова нитка 7–0. Послідовно знімали судинні клеми: 1 – дистальна з вени, 2 – проксимальна з вени. Контроль спроможності шва, прохідності вени. Контроль на гемостаз, сторонні тіла. Ушивали рану. Пальпаторний контроль систоло-діастолічного тремтіння в проекції підшкірної «фістульної» вени. Пальпаторний контроль периферичного пульсу. Спирт. Асептична пов'язка.

Ефективність тромбектомії визначали шляхом пальпаторного визначення систоло-діастолічного тремтіння в проекції підшкірної «фістульної» вени.

За результатами нашого дослідження, з 5 (100%) пацієнтів з раннім тромбозом артеріовенозної фістули у 2 (40%) пацієнтів тромбектомія була ефективною. Натомість у 12 (100%) пацієнтів з пізнім тромбозом артеріовенозної фістули тромбектомія мала успіх лише в 4 (33%) випадках. При неефективності тромбектомії формували нову артеріовенозну фістулу.

#### ОБГОВОРЕННЯ

Як виявлено різними авторами причиною тромбозу будь-якого судинного анастомозу,

є насамперед гіперплазія неоінтими за рахунок проліферації гладком'язових клітин судинної стінки. Дана обставина веде до формування стенозу анастомозу, і як тільки значення стенозу набувають гемодинамічно значимого характеру (> 50% просвіту судини), ризик розвитку тромбозу зростає більш ніж на 50% [9]. У вітчизняній літературі відсутні клінічні рекомендації щодо хірургічної тактики при ранніх та/або пізніх тромбозах артеріовенозної фістули, що супроводжується гемодинамічно значущим стенозом. Обсерваційні дослідження дозволяють припустити, що тромбектомія з ад'ювантним лікуванням, спрямованим на корекцію основної проблеми, призводять до кращих результатів, ніж ендovasкулярне втручання [10]. Як правило, до тромбектомії рекомендується приступити якнайшвидше після настання тромбозу (до 48 годин). Ми вважаємо, що одного лише строку виникнення тромбозу недостатньо для визначення тактики ведення пацієнта. На нашу думку, одним із провідних чинників має бути визначення термінів існування постійного судинного доступу. Існує мало рандомізованих досліджень із доказами, що стосуються цієї проблеми. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями – тромбектомія показана при ранньому післяопераційному тромбозі (до 30 днів після формування артеріовенозної фістули) [11]. Однієї лише тромбектомії недостатньо для відновлення прохідності постійного судинного доступу у довгостроковій перспективі, оскільки стеноз, що обмежує потік, є більш ніж у 85% випадках. Виявлення та лікування цих основних уражень (стенозів) має вирішальне значення для оптимізації довгострокового результату [12]. Таким чином, якщо тромбоз виник у ранньому післяопераційному періоді (до 30 днів), виконання тромбектомії буде доцільним та рекомендованим, через відсутність гемодинамічно значущого стенозу. У разі пізнього тромбозу (більше 30 днів після операції) тромбектомія не матиме сенсу і слід розпочати реконструктивні операції на ранньому етапі або створення нового постійного судинного доступу.

#### ВИСНОВКИ

1. Неоінтимальна гіперплазія є основною причиною прогресуючого стенозу та наступного тромбозу артеріовенозної фістули;
2. Тромбектомія показана при тромбозі артеріовенозної фістули у ранньому післяопераційному періоді (до 30 днів після формування артеріовенозної фістули);
3. Самостійно тромбектомії недостатньо для відновлення прохідності постійного судинного доступу у довгостроковій перспективі та кінцеве лікування потребує його реконструкції на ранньому етапі або створення нової артеріовенозної фістули.

## REFERENCES

1. Vildanov SR, Rusanov IV, Nykonenko AO, Nykonenko OS. Arterial reconstruction of kidney allograft. *Zapormedzhourn* [Internet]. 2017 Feb; 19 (1): 41–45. Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/91633/88816>. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.03>.
2. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, deDonato G, Gallieni M, Gibbons CP et al. Editor's choice – vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2018 Jun; 55 (6): 757–818. Available from: <https://www.ejves.com/action/showPdf?pii=S1078-5884%2818%2930080-7>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.001>.
3. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020 Apr; 75 (4 Suppl 2): P1–P164. Available from: <https://www.ajkd.org/action/showPdf?pii=S0272-6386%2819%2931137-0>. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>.
4. Inston N, AlShakarchi J, Khawaja A, Jones R. Maintain patency of vascular access for haemodialysis. *Cardiovasc Eng Technol* [Internet]. 2017 Sep; 8 (3): 240–3. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573759/pdf/13239\\_2017\\_Article\\_320.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573759/pdf/13239_2017_Article_320.pdf). DOI: <https://doi.org/10.1007/s13239-017-0320-3>.
5. Ravani P, Quinn R, Oliver M, Robinson B, Pisoni R, Pannu N et al. Examining the Association between Hemodialysis Access Type and Mortality: The Role of Access Complications. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 June; 12 (6): p955–964. Available from: [https://cdn-links.lww.com/permalink/cjn/a/cjn\\_12\\_6\\_2022\\_11\\_13\\_ravani\\_12181116\\_sdc1.pdf](https://cdn-links.lww.com/permalink/cjn/a/cjn_12_6_2022_11_13_ravani_12181116_sdc1.pdf). DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.12181116>.
6. Orkun S, Ahmet EC, Umit B. Relationship of arteriovenous fistula stenosis and thrombosis with the platelet-lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *J Vasc Access* [Internet]. 2020 Sep; 21 (5): p 630–635. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1129729819894113>. DOI: <https://doi.org/10.1177/1129729819894113>.
7. Masud A, Costanzo EJ, Zuckerman R, Asif A. The complications of vascular access in hemodialysis. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2018 Sep; 44 (1): 57–9. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1606180>. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606180>.
8. Viecei AK, Mori TA, Roy-Chaudhury P, Polkinghorne KR, Hawley CM, Johnson DW et al. The pathogenesis of hemodialysis vascular access failure and systemic the rapies for its prevention: Optimism fulfilled. *Semin Dial* [Internet]. 2018 May/June; 31 (3): p244–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sdi.12658>. DOI: <https://doi.org/10.1111/sdi.12658>.
9. Cheung AK, Imrey PB, Alpers CE, Robbin ML, Radeva M, Larive B et al. Intimal Hyperplasia, Stenosis, and Arteriovenous Fistula Maturation Failure in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Oct; 28 (10): p3005–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619966/?report=reader>. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016121355>.
10. Lambert G, Freedman J, Jaffe S, Wilmsink T. Comparison of surgical and radiological interventions for thrombosed arteriovenous access. *J Vasc Access* [Internet]. 2018 Nov; 19 (6): 555–560. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1129729818762007>. DOI: <https://doi.org/10.1177/1129729818762007>.
11. Quencer KB, Friedman T. Dec clotting the thrombosed access. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2017 Mar; 20 (1): 38–47. Available from: [https://www.techvir.com/article/S1089-2516\(16\)30065-8/fulltext](https://www.techvir.com/article/S1089-2516(16)30065-8/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2016.11.007>.
12. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, deDonato G, Gallieni M, Gibbons CP. Editor's Choice – Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2018 Jun; 55 (6): 757–818. Available from: <https://www.ejves.com/action/showPdf?pii=S1078-5884%2818%2930080-7>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.001>.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2023



DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.4](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.4)**М. М. Милиця, В. В. Солдусова, М. Д. Постоленко, К. М. Милиця, С. М. Чобей**<sup>1</sup>Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна<sup>2</sup>Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»  
Ужгород, Україна**M. M. Milica, V. V. Soldusova, M. D. Postolenko, K. M. Milica, S. M. Chobey**<sup>1</sup>State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine<sup>2</sup>Uzhhorod National University  
Uzhhorod, Ukraine

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАРАПРОКТИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

### Peculiarities of the course of the wound process in the treatment of acute paraproctitis in patients with type 2 diabetes

#### Реферат

**Мета дослідження.** Виявити особливості перебігу ранового процесу у хворих на гострий парапроктит на тлі цукрового діабету.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів лікування гострого парапроктиту на тлі цукрового діабету у 328 пацієнтів, за останні 5 років.

**Результати.** Виявлено, що у цих хворих характерна широкість ураження тканин по площі та превалювання грамнегативних бактерій у змішаній аеробній флорі, приєднання анаеробної флори є причиною поширення гнійного процесу та глибокої деструкції тканин. Синергізм аеробно-анаеробної флори у поєднанні з патогенетичними факторами цукрового діабету сприяють тяжкому та тривалому перебігу запального процесу, про що свідчить збереження високого індексу інтоксикації до 14-ї доби.

**Висновки.** Критерії вибору способу операції засновані на локалізації гнійника та основного гнійного ходу, його відношення до елементів зовнішнього анального сфінктера, характеру рубцевого процесу в зоні внутрішнього відвернення та функції замикального апарату прямої кишки.

**Ключові слова:** гострий парапроктит, цукровий діабет, хірургічне лікування.

#### Abstract

**Purpose of the study.** The purpose of the study is to reveal the features of the course of the wound process in patients with acute paraproctitis against the background of diabetes.

**Materials and methods.** An analysis of the results of treatment of acute paraproctitis against the background of diabetes in 328 patients over the past 5 years was carried out.

**Results.** It was found that these patients are defined by extensive tissue damage in area and the predominance of gram-negative bacteria in mixed aerobic flora, the addition of anaerobic flora is the cause of the spread of the purulent process and deep destruction of tissues. The synergism of the aerobic-anaerobic flora in combination with the pathogenetic factors of diabetes contribute to a severe and prolonged course of the inflammatory process, as evidenced by the preservation of a high index of intoxication until the 14th day.

**Conclusions.** The criteria for choosing the method of operation are based on the localization of the abscess and the main purulent course, its relationship to the elements of the external anal sphincter, the nature of the scarring process in the area of internal diversion and the function of the closing apparatus of the rectum.

**Keywords:** acute paraproctitis, diabetes mellitus, surgical treatment.

## ВСТУП

На сьогоднішній день питання, пов'язані з діагностикою та лікуванням коморбідних станів є надзвичайно актуальними. Особливу увагу привертає гнійна хірургічна інфекція, що протікає у пацієнтів на тлі цукрового діабету (ЦД). Серед хворих хірургічного профілю пацієнти з гострим парапроктитом (ГП) становлять від 0,5% до 4%, а в групі з гострою проктологічною патологією їх кількість зростає до 21–50% [1, 3, 4]. Безперервно відбувається і зростання кількості хворих на ЦД, де на його тлі гнійно-інфекційні захворювання розвиваються у 10–25% хворих.

Особливості інфекційного процесу при ГП на тлі ЦД визначаються як властивостями мікроба-збудника, так і станом макроорганізму. Ці два процеси тісно взаємопов'язані: мікробно-запальний є найбільш суттєвим постачальником ендо- та екзогенних токсинів, а прогресування синдрому ендогенної інтоксикації знижує власні захисні резерви організму, порушує метаболічні процеси, мікроциркуляцію, тощо.

До цього часу не вироблено єдиної тактики лікування поєднання вищевказаних нозологій. Недостатнє дренування вогнища гнійного парапроктиту при наявності анаеробного кластридіального та некластридіального процесу з явищами інтоксикації, порушення мікроциркуляції, гіперглікемія посилюють і так важкий перебіг обох захворювань [3, 6]. Комплексне лікування цього коморбідного стану потребує диференційованого підходу з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів, що лежать в основі кожного з них.

Аналіз причин незадовільних результатів лікування показав, що найчастішими з них були: пізня діагностика (70%), неадекватне хірургічне втручання (67%), неповноцінне місцеве лікування (43%) та помилки у проведенні антибактеріальної терапії (87,5%) [2, 5]. У зв'язку з цим є актуальним вивчення особливостей перебігу ГП у хворих на ЦД, розробка оптимальних методів хірургічного лікування, знеболювання, а також ведення даних хворих у післяопераційному періоді.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявити особливості перебігу ранового процесу у хворих на гострий парапроктит на тлі цукрового діабету.

## МАТЕРІАЛИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз результатів лікування ГП на тлі ЦД у 328 пацієнтів, які перебували на лікуванні у клініці хірургії і проктології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» на базі проктологічного відділення КНП «МЛІ № 9» та Клініки

Святого Миколая за останні 5 років. Пацієнти розподілені на дві групи з використанням «Уніфікованої клініко-статистичної класифікації хвороб органів травлення». Для виконання поставленої задачі використовували градацію парапроктиту за поширеністю гнійного процесу.

Критерії виключення – пацієнти з декомпенсованою патологією серцево-судинної, видільної, центральної неврологічної систем, а також хворі на ЦД першого типу.

У першу групу (контрольна) включено 160 пацієнтів із гострим парапроктитом без цукрового діабету. Другу групу (основна) склали 168 пацієнтів із гострим парапроктитом у поєднанні з цукровим діабетом.

Для виконання поставленої мети вивчали мікрофлору інфекційного вогнища, залежність мікробіологічного спектру від локалізації парапроктиту, її вплив на ступінь інтоксикації та широкість гнійно-некротичних змін у тканинах. Для оцінки тяжкості інтоксикації використовували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) шляхом розрахунку за спрощеною формулою Кальф-Каліфа на підставі даних загального аналізу крові. Цей параметр є показовим вже на ранніх стадіях захворювання, що дозволяє оцінити динаміку та ефективність лікування.

## ОБГОВОРЕННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ

Розподіл пацієнтів за віком та статтю показав, що гострий парапроктит вражає частіше чоловіків (61,3%) працездатного віку. Основний контингент (86,9%) склали особи віком від 20 до 50 років – 285 пацієнтів, віком від 16 до 19 років – 11 (3,4%), старше 50–60 років (9,7%). Аналіз показав, що 81,8% хворих звернулися за спеціалізованою медичною допомогою більш як за 72 години від початку захворювання. У групі хворих на ЦД при надходженні діагностували великі за площею ураження гнійним процесом з формуванням складних форм парапроктиту з ішіо-, пельвіо- і ретро-ректальною локалізацією.

Найчастіше діагностували ішіоректальну 63,1% і підшкірно-підслизову 29,9% форми гострого парапроктиту, що було характерно для пацієнтів обох груп і склало 92,9% від загальної кількості хворих. Відповідно до статистичного аналізу можна бачити характерні відмінності ранового процесу у пацієнтів із ЦД (табл. 1). Гнилісно-некротичні зміни тканин превалювали у пацієнтів основної групи – при підшкірно-підслизовій у 3 рази, а при ішіоректальній формі у 6,6 разів у порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Найбільші форми гострого парапроктиту, як пельвіоректальний і ретроректальний, зустрічалися тільки у пацієнтів основної групи. При цих формах парапроктиту рановий процес торкався не тільки великої площі ураження

тканин, але й у 1/3 випадків характеризувався важкими гнильними змінами в тканинах.

Таким чином, при парапроктиті на тлі цукрового діабету характерна не тільки широкість ураження тканин, але й швидке інфікування з формуванням важких гнійно-некротичних змін (20,2%), що спостерігається у 6,6 разів час-

тіше при порівнянні з пацієнтами контрольної групи (3,1%).

Причина такого масивного поширення гнійно-некротичного процесу у пацієнтів основної групи пов'язана з особливістю складу мікрофлори в осередку та її токсичного впливу на репаративні процеси в умовах ЦД.

Таблиця 1

## Характеристика пацієнтів залежно від поширеності гострого парапроктиту

Локалізація	Основна група N = 168		Контрольна група N = 160	
	абс./відн.к-ть	кількість з гнійно-некротичними змінами абс./відн.	абс./відн.к-ть	кількість з гнійно-некротичними змінами абс./відн.
Підшкірний підслизовий	47 (27,9%)	6/3,6%	51 (31,9%)	2/1,3%
Ішіоректальний	98 (58,3%)	21/12,5%	109 (68,1%)	3/1,9%
Пельвіоректальний	14 (8,4%)	4/2,4%	0	0
Ретроректальний	9 (5,4%)	3/1,8%	0	0
Всього	168	34/20,2%	160	5/3,1%

Таблиця 2

## Характеристика мікрофлори гнійного осередку

Мікроорганізм	Основна група N = 168		Контрольна група N = 160	
	Без великих гнійно-некротичних змін абс./відн. к-ть N = 134	З гнійно-некротичними змінами абс./відн. к-ть N = 34	Без великих гнійно-некротичних змін абс./відн. к-ть N = 155	З гнійно-некротичними змінами абс./відн. к-ть N = 5
Аеробна грамнегативна флора				
E. Coli	134 (100%)	34 (100%)	153 (98,7%)	4 (80,0%)
325 (99,1%)	168 (100%)		157 (98,1%)	
Proteus mirabilis	90 (67,1%)	29 (5,3%)	53 (34,2%)	2 (40,0%)
174 (53,1%)	119 (88,8%)		55 (34,3%)	
Klebsiella pneumoniae	16 (11,9%)	12 (35,3%)	0	1 (20,0%)
29 (8,8%)	28 (16,7%)		1 (0,6%)	
Аеробна грампозитивна флора				
Staphylococcus aureus	133 (99,3%)	34 (100%)	65 (41,9%)	3 (60,0%)
201 (61,3%)	167 (99,4%)		68 (42,5%)	
Enterococcus faecalis	132 (98,5%)	33 (97,1%)	36 (23,2%)	2 (40,0%)
203 (61,9%)	165 (98,2%)		38 (23,8%)	
Pseudomonas aeruginosa	31 (23,1%)	18 (52,9%)	0	1 (20,0%)
50 (15,2%)	49 (29,2%)		1 (0,6%)	
Анаеробна флора				
Clostridium	0	11 (32,4%)	0	0
11 (3,4%)	11 (6,5%)		0	
Actinomyces	0	15 (44,1%)	0	0
(100%)	15 (8,9%)		0	
Bacteroides	0	13 (38,2%)	0	0
13 (3,9%)	13 (7,7%)		0	



Мікрофлора ран мала полімікробний характер, де були присутні аеробні та анаеробні організми. Найчастіше діагностували серед грамнегативної аеробної флори: *E.Coli* у 325 хворих (99,1%), *Proteus mirabilis* у 53,1% випадках (174); а серед грампозитивної аеробної: *Staphylococcus aureus* у 201 пацієнтів (61,3%), у 61,9% випадках (203) *Enterococcus faecalis*.

Домінуючою флорою у пацієнтів з парапроктитом були грамнегативні аероби *E. Coli* (100%), *Proteus mirabilis* (88,1%) та *Klebsiella pneumoniae*. Наявність потужної та непроникної клітинної стінки у грамнегативних бактерій дозволяє мати високу стійкість до антибіотиків, антисептичних препаратів, що пояснює тяжкість інтоксикації, тривале збереження ознак запалення в тканинах при парапроктиті.

Виявлено, що спектр мікрофлори змінюється залежно від локалізації та поширеності осередку інфекції. Так, при підшкірно-підслизовому парапроктиті превалювала грампозитивна аеробна флора – *Staphylococcus aureus* у 83,4%, а *Enterococcus faecalis* у 73,8% випадках. У випадках, де гнійний процес поширювався на великі ділянки з формуванням ішіоректального парапроктиту діагностували змішану аеробну флору, але з переважанням грамнегативних представників *E. Coli* 100%, *Proteus mirabilis* 73,2%.

Таким чином, чим ширший спектр мікрофлори, тим важчі форми парапроктиту діагностуються, що пояснюється синергізмом грамнегативної та грампозитивної аеробної флори.

Це підтверджується даними мікробіологічного дослідження у пацієнтів основної групи, де практично однаково зустрічалися грамнегативні (*E. Coli* 168 (100%), *Proteus mirabilis* 119 (88,8%)) і грампозитивні аероби (*Staphylococcus aureus* 167 (99,4%), *Enterococcus faecalis* 165 (98,2%)).

Змішану аеробну і анаеробну флору діагностували в тканинах з масивними деструктивно-некротичними процесами при ішіоректальному, пельвіоректальному і ретроректальному поширенні парапроктиту у 23,2% хворих основної групи, тоді як у контрольній групі анаероби були відсутні. Облігатні анаероби мають полісахаридну капсулу, яка стимулює розвиток гнійного вогнища, а зниження парціального тиску кисню в тканинах на тлі ЦД стимулює їх розмноження на деваскуляризованих тканинах, що призводить до поширення гнійного вогнища і формування обширних некротичних тканин. Так, пельвіоректальний та ретроректальний парапроктит діагностували тільки у хворих основної групи, де виявляли грампозитивні анаероби: *Clostridium* у 11 пацієнтів (6,5%), *Actinomyces* – 15 (8,9%) та грамнегативні анаероби *Bacteroides* у 13 (7,7%) хворих. Таке співвідношення аеробно-анаеробної флори у пацієнтів основної групи пояснює високий ступінь інтоксикації та тяжкий перебіг ранового процесу незалежно від адекватного дренивання та призначення комплексного патогенетичного лікування, про що свідчать показники ЛПІ.

Таблиця 3

Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації у хворих на гострий парапроктит до та після операції

Групи хворих	Доба після операції									
	До операції	1	2	3	4	5	6	7	12	14
Основна	8,4 ± 1,2	8,2 ± 1,1	7,2 ± 1,1	7,5 ± 0,08	5,2 ± 0,8	4,8 ± 1,3	2,9 ± 0,8	2,5 ± 0,7	1,8 ± 0,02	1,3 ± 0,02
Контрольна	7,2 ± 1,1	6,2 ± 0,9	5,8 ± 1,1	3,1 ± 0,8	2,8 ± 0,5	1,9 ± 0,7	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,01	1,1 ± 0,01

До оперативного втручання ЛПІ в обох групах свідчив про наявність тяжкої інтоксикації і був практично однаковий (основна 8,4 ± 1,2 Од.; контрольна 7,2 ± 1,1 Од.).

Основними завданнями оперативного втручання при гострому парапроктиті є повноцінне дренивання гнійної порожнини з урахуванням її локалізації, визначення основного гнійного ходу і, по можливості, ліквідація внутрішнього отвору гнійника в анальному каналі.

У пацієнтів з ЦД обов'язковий розріз з широким висіченням клаптя шкіри, що дозволяє досягти адекватного дренивання та загоєння рани від дна. У 30,5% пацієнтів проводили дво- та триетапні некректомії з дрениванням гнійних затіків.

У 60,2% випадків вдалося ліквідувати вхідні ворота інфекції (внутрішній отвір нориці). У 25,4% спостережень застосовували криптектомію з пластикою шкірно-слизового-підслизового шару, у 22,5% випадків використовували бічне переміщення слизово-підслизового клаптя прямої кишки. У 51,1% пацієнтів виконано підслизовий перетин гнійного ходу в анальному каналі з відновленням цілісності анального сфінктера. Безумовно, ці операції трудомісткі, потребують великих навичок, проте значно знижують ризик рецидиву захворювання та розвитку інконтиненції.

Характер перебігу репаративних процесів у рані залежить від чистоти ранового поля, рівня ендогенної інтоксикації та захисних сил організму. Тому спектр мікрофлори та ступінь

інтоксикації є індикаторами фаз ранового процесу, а їх моніторинг дозволяє контролювати та коригувати комплексне лікування. Пацієнти обох груп у першу добу після операції перебувають у тяжкому ступені інтоксикації, де ЛПІ в основній групі =  $8,2 \pm 1,1$  Од., контрольна група  $6,2 \pm 1,2$  Од. Очевидно відсутність змішаної аеробно-анаеробної флори та впливу патогенетичних факторів ЦД у пацієнтів контрольної групи дозволяє вивести хворого з інтоксикації вже на 4 добу післяопераційного періоду ЛПІ =  $2,7 \pm 0,4$  Од. У післяопераційному періоді, незважаючи на комплексну терапію, у хворих основної групи цей показник зберігався високим аж до 7-ї доби (ЛПІ =  $4,1 \pm 1,8$  Од.), що свідчило про запущений каскад запальних процесів на тлі ЦД. У ранах висівали змішану аеробну флору з переважанням грамнегативних мікроорганізмів: *E. Coli* 73,3%, *Rotus mirabilis* 68,5%, *Staphylococcus aureus* 54,1%, *Enterococcus faecalis* 48,2%.

Щоденний моніторинг та корекція рівня глікемії, адекватна антибактеріальна терапія, ретельний лаваж рани з використанням інноваційних препаратів місцевої дії дозволяють вже до 14-ї доби післяопераційного періоду відзначити зниження ознак інтоксикації до легкого ступеня (ЛПІ =  $2,1 \pm 1,2$  Од.). У 24,7% хворих у ранах діагностували аероби у вигляді монофлори з низьким рівнем вірулентності. Локально це виявлялося відсутністю в рані некротичних мас, фібрину, що відповідало фазі репарації.

Розуміння аспектів мікробіології ран в умовах ЦД, правильне та адекватне хірургічне втручання в комплексі з патогенетичною терапією дозволяє індивідуально підходити до лікування пацієнтів з парапроктитом на тлі ЦД.

## ВИСНОВКИ

1. При парапроктиті на тлі цукрового діабету характерна не тільки широкість ураження тканин, але й швидке інфікування з формуванням гнійно-некротичних змін (20,2%), що спостерігається у 6,6 разів частіше при порівнянні з пацієнтами без цукрового діабету (3,1%).

2. Превалювання грамнегативних бактерій у змішаній аеробній флорі, приєднання анаеробної флори є причиною поширення гнійного процесу та глибокої деструкції тканин.

3. Синергізм аеробно-анаеробної флори у поєднанні з патогенетичними факторами ЦД сприяють тяжкому та тривалому перебігу запального процесу, про що свідчить збереження високого індексу інтоксикації до 14-ї доби.

4. Критерії вибору способу операції засновані на локалізації гнійника та основного гнійного ходу, його відношення до елементів зовнішнього анального сфінктера, характеру рубцевого процесу в зоні внутрішнього відвернення та функції замикального апарату прямої кишки. У складних випадках хірургічне лікування має бути двоетапним.

## REFERENCES

1. Abdullaev MSh, Mansurova A.B. Acute paraproctitis in patients with diabetes mellitus (literature review). *J. Coloproctologiyi.* 2012; 1 (39): 46–51.
2. Kaiser Andreas M. *Colorectal surgery.* Moscow, BINOM, 2011, pp. 473–477.
3. Kikhtyak OP. Mechanisms of development of insulin resistance and its target/O.P.Khipt *Ukrainian Medical Journal.* 2013; 5 (97). 99–102.
4. Yanchuk MA. Radical surgical treatment of various forms of acute paraproctitis. *J. Medicine.* 2006; 3: 237–239.
5. Bolkvadze EE. Complicated forms of acute paraproctitis (literature review). *J. Coloproctologiyi.* 2009; 1 (27): 38–45.
6. Charyshkin AL., Soldatov AA, Dementiev IN. Results of surgical treatment of patients with acute paraproctitis *Ulyanovsk Biomedical Journal.* 2011; 4: 49–53.
7. Aho T, Canal A, Neal D. Fournier's gangrene. *J. Nat. Clin. Pract. Urol.* 2006; 3: 54–57.
8. Nelson R. Anorectal abscess fi stula: what do we know? *J. SurgClin North Am.* 2002; 82 (6): 1139–51.

*Стаття надійшла до редакції 05.01.2023*

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(56\).2023.5](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(56).2023.5)

**С. Д. Шаповал**

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

**S. D. Sharoval**

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

## ПРИЧИНИ НЕЗАДОВІЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНИХ ФОРМ БЕШИХИ

### Reasons for unsatisfactory results of treatment of destructive forms of erysipelas

#### Реферат

**Мета роботи.** З'ясувати причину незадовільних результатів лікування у хворих на деструктивні форми бешихи.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно і проспективно проаналізовано 284 історії хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарні № 3» м. Запоріжжя за період 2016–2022 рр.

**Результати.** 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. У комплексному лікуванні хворих бешихою головне місце належить ранній хірургічній обробці зони патологічного процесу та антибіотикотерапії (АБТ).

**Висновки.** Радикальне хірургічне втручання та своєчасна направлена АБТ є основними елементами успіху в лікуванні деструктивних форм бешихи та не підлягають перегляду. Основними причинами незадовільних наслідків у хворих на бешиху є: пізні звернення хворих до стаціонару, обтяження захворювання на момент госпіталізації септичним шоком та поліорганною недостатністю, важка декомпенсована супутня патологія.

**Ключові слова:** бешиха, незадовільні наслідки лікування.

#### Abstract

**Purpose of the study.** Find out the cause of unsatisfactory treatment outcomes in patients with destructive forms of erysipelas.

**Materials and methods.** Retrospectively and prospectively analyzed 284 case histories of patients who were hospitalized in the center of purulent – septic surgery KNP «City Hospital № 3» Zaporizhzhia for the period 2016–2022.

**Results.** It was found that most often the local focus was localized on the upper and lower extremities. The most common clinical manifestations of intoxication in bullous and phlegmonous forms of erysipelas were: general weakness, hyperthermia, muscle pain. In the necrotic form of erysipelas, patients showed signs of severe intoxication with nausea, vomiting and confusion. In the complex treatment of patients with erysipelas, the main place belongs to the early surgical treatment of the area of the pathological process and antibiotic therapy (ABT).

**Conclusions.** Radical surgery and timely targeted ABT are key elements of success in the treatment of surgical forms of erysipelas and are not subject to revision. The main causes of unsatisfactory consequences in patients with erysipelas are: late referral of patients to the hospital, aggravation of the disease at the time of hospitalization by septic shock and multiple organ failure, severe decompensated comorbidities.

**Keywords:** erysipelas, unsatisfactory treatment consequences.



## ВСТУП

Протягом останніх років відзначається значний зріст інфекцій, які обумовлюються  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А. 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, а також збільшення ускладнених форм бешихи та її рецидивів [1, 2, 6].

Все частіше спостерігається зміна клінічної симптоматики та перебігу захворювання з розвитком тяжких ускладнень та сепсису. Летальність серед некротичної форми хвороби коливається в межах від 5,8 до 81% та, як правило, зумовлюється розвитком сепсису [3, 4, 5, 7]. У цьому контексті важливо своєчасно розпізнати розвиток сепсису, оцінити загальний стан хворого та визначити подальшу стратегію лікування.

Але детальний аналіз незадовільних результатів лікування ускладнених форм бешихи, на жаль, відсутній.

## МЕТА РОБОТИ

З'ясувати причини незадовільних результатів лікування у хворих на деструктивні форми бешихи.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективно і проспективно проаналізовано 284 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя за період 2016–2022 рр. Проведено розподіл хворих на дві групи. Група порівняння – 138 пацієнтів, які лікувалися протягом 2016–2019 рр. та основна група – 146 осіб, що лікувалися за розробленим нами алгоритмом в 2020–2022 рр.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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

На наш погляд, встановити причини незадовільних результатів лікування бешихи, потрібно розпочинати з аналізу помилок, які допущені лікарями під час госпіталізації хворих у наслідок невдало проведеного диференційного діагнозу між бешихою та рядом захворювань, які в своєму розвитку мають схожу клінічну симптоматику.

В нашій клініці розпрацьовані ряд критеріїв та ознак, що дозволяють провести диференційну діагностику.

Дані епідеміологічного анамнезу були не вра-

ховані у 3 хворих (1,1%), не досить чітко давалася характеристика болювого синдрому у 4 пацієнтів (1,4%), не вірно оцінювалася наявність флюктуації (5 хворих – 1,8%).

Були допущені погрішності при характеристиці гіперемії та кольору еритеми (у бік гіпердіагностики), При описі явищ лімфангоїту та регіональної лімфаденопатії гіпердіагностика мала місце у 8 хворих (2,8%).

Але, загалом, ці погрішності на кінцеві результати лікування не впливали.

Проведене нами математичне моделювання між бешихою та іншими захворюваннями, які мають в своїй клінічній картині подібні синдроми, було корисним при проведенні диференційної діагностики між ними.

Перебіг та тяжкість бешихи залежали від строків госпіталізації хворих до стаціонару. Нами встановлено, що причиною незадовільних результатів лікування захворювання є пізні звернення хворих за медичною допомогою ( $t = 2,19227$ ,  $P = 0,032690$ ).

Використання традиційних загальноприйнятих хірургічних методів лікування не завжди призводить до бажаних результатів. У комплексному лікуванні хворих бешихою одне з головних місць належить ранній хірургічній обробці зони патологічного процесу. Дане твердження не поширюється лише на еритематозну форму бешихи.

У хворих з бульозною формою бешихи хірургічне втручання складалося з розтину бул з евакуацією патологічної рідини та дренивання. Незадовільних результатів лікування у цих хворих ми не спостерігали.

Одним з основних чинників у лікуванні ускладнених форм бешихи є ранне хірургічне втручання, яке включає індивідуальний вибір способу в залежності від поширеності, характеру змін шкіри та підшкірної клітковини, загального стану пацієнта. Воно має бути максимально радикальним та включати в себе широке розкриття осередку місцевої інфекції, видалення девіталізованих тканин, повноцінне дренивання.

Нехтування цими правилами призвело в 4,9% випадках (11 хворих) до несвоечасної хірургічної корекції гнійно-некротичних ускладнень, а отже до незадовільних кінцевих наслідків.

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. Повторні хірургічні втручання виконані у 17 (7,6%) хворих, що теж розцінювалося нами як незадовільні результати.

У нашій клініці ми дотримуємося щодо стриманої хірургічної тактики в лікуванні хворих

такого профілю. На перший план виходить загальний стан хворого. У разі септичного шоку і нестабільної гемодинаміки проведення хірургічного втручання відкладалося до стабілізації стану або наявності позитивної відповіді на інфузійну терапію. Цими ж принципами користувалися при виставленні показань до повторних санацій гнійних осередків, не визначаючи жорстких часових рамок. Крім того, в ході некретомії видалялися лише нежиттездатні тканини, широко розкриваючи затьоки.

Обширні гнійно-некротичні рани є однією з актуальних та невирішених проблем в гнійній хірургії. Однак разом з цим адекватна хірургічна обробка нерідко призводить до утворення великих післянекротичних ран, самостійне загоєння яких неможливо через їх значні розміри. При цьому хворі піддаються багаторазовій санації та шкірно-пластичним втручанням, що визначає тривалі терміни непрацездатності хворих, в кінцевому рахунку результати лікування нерідко виявляються незадовільними.

Слід підкреслити, що великі дефекти шкіри значно подовжують терміни лікування і є вхідними воротами для нозокоміальної інфекції. Для профілактики можливих ускладнень безперечним є застосування високоефективних методів лікування гнійних ран з метою створення умов для більш ранньої аутодермопластики.

Одним з ефективних методів лікування даної категорії хворих є застосування локальної вакуум-аспірації. Наші дослідження показали, що вакуум-терапія робить позитивний вплив на перебіг всіх стадій ранового процесу. Це проявляється зменшенням місцевого набряку, зниженням продукції ранового виділення, поліпшенням мікроциркуляції. При використанні в післяопераційному періоді вакуум-терапії приживлення шкірного клаптя становило 92% поверхні рани, а у хворих без вакуум-терапії – 75% поверхні.

Удосконалення післяопераційного місцевого лікування хворих на флегмонозну та некротичну форми бешихи дозволило вірогідно скоротити термін перебування пацієнтів у стаціонарі на  $3,26 \pm 0,43$  доби ( $t=6,47461$ ;  $P < 0,000001$ ).

Терміни стаціонарного лікування хворих при еритематозній формі бешихи склали  $5,8 \pm 1,3$  днів, при бульозній формі –  $10,2 \pm 1,7$  днів, хворі з флегмонозною формою перебували на лікуванні протягом  $24,4 \pm 2,3$  днів, з некротичною формою – більш 1 місяця (залежало від строків дерматопластики).

Незадовільних наслідків лікування бешихи через неадекватно призначену АБТ ми не спостерігали. Пояснення полягає в наступному: по-перше, ми враховували мікробіологічний паспорт центру, який ведеться та аналізується понад 20 років. Знаючи ймовірних збудників інфекції та високий відсоток MRSA штамів стафілококів, ми мали змогу призначити емпіричну

АБТ максимально наближену до направленої. По-друге, як було зазначено раніше, визначення чутливості мікроорганізмів гнійного осередку до антибактеріальних препаратів проводилося за допомогою автоматизованого апарату «Vitek-2» (Франція).

На наш погляд, при еритематозній формі бешихи ефективними є напівсинтетичні пеніциліни або цефалоспориноли I–II генерацій. Така схема проведення АБТ є успішною майже у 100% випадках та дозволяє купірувати запальний процес протягом 5–7 днів.

При бульозній формі бешихи також є ефективними напівсинтетичні пеніциліни або цефалоспориноли I–II генерацій. Якщо були відмічені поширеними, ми застосовували цефалоспориноли III генерації. З останніх перевагу віддавали цефтріаксону.

Подальше проведення АБТ здійснювали тільки за результатами засіву. Воно складалося з призначенням захищених цефалоспоринолів III генерації + лінезолід по 600 мг 2 р. на добу per os. При некротичній формі бешихи антибактеріальна передбачала призначення захищених цефалоспоринолів III–IV генерації + лінезолід по 600 мг  $\times$  2 р. на добу в/в, потім по 600 мг 2 р. per os.

У випадках, коли захворювання було обтяжено сепсисом – карбапенеми у максимальних дозах + лінезолід по 600 мг  $\times$  2 р. в/в.

Нами встановлено, що практично всі форми бешихи як первинного, так і рецидивуючого перебігу протікають на тлі вторинного імунодефіциту з різним ступенем імунних розладів. Хворі при вторинному імунодефіциті I ступеня імунних розладів (що, мабуть, є транзитним станом) в корекції імуномодуляторами не потребують, тоді як хворі з II та III ступенем, будучи імунологічно компрометовані, потребують обов'язкового призначення імуномодуляторів.

Патогентично обґрунтоване призначення ербісолу-екстра та лаферону у хворих з деструктивними формами бешихи свідчило, що число повторних оперативних втручань було достовірно менше ( $P < 0,05$ ) ніж у хворих, яким ця терапія не проводилася. А отже незадовільні наслідки лікування також, в деякій мірі, полягали в стратегії призначення імуномодуючої терапії.

Вище перераховані недоліки істотно впливають на кінцеві результати лікування хворих на бешиху. Але чому із 24 померлих 37,5% (9 пацієнтів) були не оперовані, тобто не була усунута причина інтоксикаційного синдрому? Причина полягала в наступному: під час надходження до стаціонару їх стан був розцінений як неоперабельний за наявністю СШ і ПОН. Незважаючи на інтенсивне лікування у ВРІТ стабілізувати їх стан не вдалося і вони померли протягом найближчих днів.

Наводимо типові випадки. Історія хвороби № 3976, хворий Д., 78 років. Госпіталізований

в клініку 14.09.2021 р. з діагнозом: Бешихове запалення обох нижніх кінцівок, некротична форма. Сепсис, ПОН. Супутній діагноз: ІБС, коронарокардіосклероз, гіпертонічна хвороба III. Під час перебування у відділенні реанімації стан погіршувався і 16.09.2022 констатована біологічна смерть. На аутопсії: Сепсис по типу септицемії: підгострий септичний міокардит, підгострий септичний гепатит (маса 2160,0), підгостра септична селезінка (маса 790,0), підгострий лімфаденіт, двобічна фібринозно-гнійна бронхопневмонія, Хронічне венозне повнокров'я та дистрофія паренхіматозних органів.

Супутній діагноз: Хронічна ішемічна хвороба серця: дрібновогнищевий та дифузний проміжний кардіосклероз, стенозуючий на 75% атеросклероз коронарних артерій. Атеросклероз аорти та її гілок, гіпертрофія міокарда (вага серця 430,0, товщина стінки лівого шлуночка 1,9 см), артеріосклерозуючий нефросклероз.

Історія хвороби № 4318, хвора Н., 84 років. Госпіталізована в клініку 06.10.2021 р. з діагнозом: Бешихове запалення правої нижньої кінцівки, некротична форма. Сепсис, ПОН. Лейкоцитарний індекс інтоксикації – 24,4, прокальцитонін – 9,810 нг/мл. Супутній діагноз – ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз СН 2а ст. ЗФК, ГХ 3 ст., 2 ступеня.

Ураховуючи вкрай важкий стан хворої, гос-

піталізована до відділення інтенсивної терапії та реанімації, де протягом всього періоду захворювання перебувала та померла 16.10.2021 р.

На аутопсії: Сепсис. Цереболобулярні некрози печінки. Фонове захворювання: Цукровий діабет, тип 2, склероз і ліпоматоз підшлункової залози (маса 80 г), діабетична нефропатія (дифузний інтракапілярний гломерулосклероз), артеріосклероз, діабетична макро-мікроангіопатія.

Померло 24 хворих на некротичну форму бешихи, захворювання у яких було обтяжено сепсисом. В цілому, летальність у хворих основної групи склала 7,5%, у пацієнтів групи порівняння – 9,4% ( $t = 3,75213$ ;  $P = 0,000320$ ).

З 21 хворих на некротичну форму бешихи основної групи померло 11 пацієнтів, летальність 52,4%. У хворих групи порівняння з 19 пацієнтів померло 13, летальність склала 68,4%.

## ВИСНОВКИ

1. Причиною незадовільних результатів лікування захворювання є пізні звернення хворих за медичною допомогою ( $t = 2,19227$ ,  $P = 0,032690$ ).

2. Основною причиною незадовільних наслідків у хворих на бешиху є: обтяження захворювання на момент госпіталізації септичним шоком та поліорганною недостатністю, важка декомпенсована супутня патологія.

## REFERENCES

1. Brazhnik EA, Ostroushko AP. Rozhystoe vospalenie v khirurgicheskoy praktike. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2016; 4: 14–17.
2. Dikij BM, Kondrin OE, Farbishevskij VV. Sovershenstvovanie kompleksnoj terapii bol'nyx dizenteriej. Medicina transporta Ukrainy. 2011; 2: 88–90.
3. Vasylevska LA. Mortality in necrotic form of erysipelas. Modern medical technology [Internet]. 2021; (3(50)): 19–21. Available from: doi:10.34287/mmt.3(50).2021.4.
4. Shapoval SD, Vasylevska LA. The use of procalcitonin in patients with surgical forms of erysipelas. Medicni perspektivi (Medical perspectives) [Internet]. 2021; 26 (1): 196–200. Available from: doi:10.26641/2307-0404.2021.1.228011.
5. Shapoval SD, Vorontsova LL, Vasylevska LA. Application of the immune-correcting therapy in complex treatment of surgical forms of erysipelas. Klinicheskaja khirurgija [Internet]. 2021; 88 (5–6): 53–55. Available from: doi:10.26779/2522-1396.2021.5-6.53.
6. Saka B, Kombaté K, Mouhari-Toure A, Akakpo A, Boukari T, Pitché P, et al. Bacterial dermohypodermatitis and necrotizing fasciitis: 104-case series from Togo. Med Trop (Mars). 2011; 71 (2): 162–164.
7. Shimizu T, Tokuda Y. Necrotizing Fasciitis. Internal Medicine [Internet]. 2010; 49 (12): 1051–1057. Available from: doi:10.2169/internalmedicine.49.2964.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2023



DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.6](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.6)**О. С. Козачук, Л. Л. Воронцова, В. А. Коваленко**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна**O. S. Kozachuk, L. L. Vorontsova, V. A. Kovalenko**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У ІНФЕРТИЛЬНИХ ЧОЛОВІКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ТА КІЛЬКОСТІ ВЖИВАНОВОГО АЛКОГОЛЮ

The state of the cellular link of innate immunity  
in men depending on type and amount of alcohol consumed

### Реферат

**Мета роботи.** Вивчення стану клітинної ланки неспецифічного імунітету в залежності від типу та кількості вживаного алкоголю.

**Матеріали та методи.** Обстежено 110 чоловіків у віці від 20 до 55 років, які були розділені на 3 групи. Першу (контрольну) групу склали 17 фертильних чоловіків, що не вживають спиртних напоїв. Другу групу (порівняння) склали 27 пацієнтів, які вживають, але не зловживають всіма типами спиртних напоїв (1–2 дози алкоголю приблизно раз в 1–3 місяці). Третю групу склали 66 пацієнтів, що зловживають спиртними напоями (6 і більше одиниць алкоголю за раз або 22 і більше доз на тиждень). Залежно від типу алкоголю ця група була розділена на 3 підгрупи: За підгрупу – 13 пацієнтів, які зловживають міцними алкогольними напоями; 3б – 27 пацієнтів, що зловживають пивом і 3в група – 26 пацієнтів, які зловживають пивом і міцними алкогольними напоями. Всім чоловікам було проведено опитування для оцінки споживання алкоголю протягом останнього року, а також оцінка фагоцитарної активності нейтрофільної та моноцитарної ланок імунної системи з розрахунком ступеню розладів імунної системи.

**Результати.** Показали, що незавершеність фагоцитозу нейтрофільної та моноцитарної ланок спостерігалася у всіх досліджуваних групах із збереженням функціонально-метаболічного резерву у 2 та 3а групах та виснаженням його у 3б та 3в групах. Найбільш імунологічно скомпрометованими виявились 3б і 3в групи, у яких спостерігалася недостатність

### Abstract

**Purpose of the study.** Study of the state of the cellular link of nonspecific immunity depending on the type and amount of alcohol consumed.

**Materials and methods.** 110 men between the ages of 20 and 55 were examined, who were divided into 3 groups. The first (control) group consisted of 17 fertile men who do not drink alcoholic beverages. The second group (comparison) consisted of 27 patients who use, but do not abuse, all types of alcoholic beverages (1–2 doses of alcohol approximately once every 1–3 months). The third group consisted of 66 patients who abuse alcoholic beverages (6 or more units of alcohol at a time or 22 or more doses per week). Depending on the type of alcohol, this group was divided into 3 subgroups: 3a subgroup – 13 patients who abuse strong alcoholic beverages; 3b – 27 patients who abuse beer and 3c group – 26 patients who abuse beer and strong alcoholic beverages. All men underwent a survey to assess alcohol consumption during the past year, as well as an assessment of the phagocytic activity of the neutrophilic and monocyte units of the immune system with the calculation of the degree of immune system disorders.

**Results.** The results of the conducted studies showed that incomplete phagocytosis of neutrophilic and monocyte links was observed in all studied groups with preservation of the functional-metabolic reserve in groups 2 and 3a and its depletion in groups 3b and 3c. The most immunologically compromised were groups 3b and 3c, in which 1–2 degree deficiency was observed, which perhaps reflects the negative effect of beer itself on the cellular factors of innate immunity.

1–2 ступеня, що, можливо, відображає негативний вплив саме пива на клітинні чинники врожденного імунітету.

**Висновок.** Вживання як міцних спиртних напоїв, так і пива викликає пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів і стимуляцію поглинальної здатності моноцитів що проявляється неефективним фагоцитозом. При вживанні міцних спиртних напоїв спостерігається збереження функціонально-метаболічного резерву нейтрофілів, а при вживанні пива та змішаних алкогольних напоїв спостерігається його дефіцит.

**Ключові слова:** алкоголь, чоловіче безпліддя, клітинна ланка врожденного імунітету.

**Conclusion.** Consumption of both strong alcoholic beverages and beer causes suppression of the phagocytic activity of neutrophils and stimulation of the absorption capacity of monocytes, which is manifested by ineffective phagocytosis. With the consumption of strong alcoholic beverages, preservation of the functional and metabolic reserve of neutrophils is observed, and with the consumption of beer and mixed alcoholic beverages, its deficiency is observed.

**Keywords:** alcohol, male infertility, cellular link of innate immunity.

## ВСТУП

Відомо, що споживання алкогольних напоїв є поширеним явищем в багатьох країнах, так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я практично (ВООЗ) 60% населення світу у віці від 15 років та старше вживають алкоголь протягом одного року [1]. Найвищий загальний рівень споживання алкоголю спостерігається серед європейців і складає 9,8 л на душу населення на рік [2]. В Україні цей показник становить 13,8 л чистого алкоголю на людину на рік [3]. Алкоголь є легальним і соціально прийнятним наркотиком, але він також дуже шкідливий через свою психоактивну силу. Ця речовина може викликати дуже сильну залежність у людей, які її вживають, встановлюючи негативний зв'язок, який впливає на спосіб життя тих, хто п'є, впливаючи на їх фізичне, психічне, сімейне та соціальне здоров'я [4, 5, 6].

Крім ураження інших органів тіла, таких як печінка, серце і нервова система, алкоголь також впливає на фертильність, в залежності від типу, кількості і тривалості вживання відбуваються різні гормональні порушення репродуктивної сфери і, зрештою, призводять до зниження фертильного потенціалу [7, 8]. З іншого боку, пошкодження нервової системи у чоловіків може призвести до статевого безсилля внаслідок втрати лібідо та ерекції [9].

Відомо, що імунна система впливає на забезпечення нормального репродуктивного процесу [10]. У вітчизняній та зарубіжній літературі є невелика кількість робіт, присвячених особливостям порушень показників клітинної ланки врожденного імунітету у чоловіків під впливом алкогольної інтоксикації, і погляди на цю проблему не однозначні [11–13]. Складність трактування частоти і ступеня вираженості порушень, можливо, пояснюється тим, що зовсім не проводилися дослідження, де приймалося до уваги прийом різних типів алкоголю, зокрема – пива, міцних і змішаних алкогольних напоїв [3].

У зв'язку з вищесказаним цікавить вивчення стану клітинної ланки врожденного імунітету у чоловіків репродуктивного віку з урахуванням не тільки обсягу, а й моделі вживання алкоголю, що дозволить оцінити вплив алкогольних напоїв як на функціональний стан фагоцитарної системи зокрема, так і на фертильність еякуляту в цілому. Поява нових знань із цього питання, у свою чергу, може сприяти розробці патогенетично обґрунтованого підходу до лікування ідіопатичної чоловічої безплідності.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення стану клітинної ланки неспецифічного імунітету в залежності від типу та кількості вживаного алкоголю.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено у 110 чоловіків віком від 20 до 55 років, без супутньої органічної патології. Усі чоловіки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні, затверджену комітетом з біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» та відповідальну етичним та морально-правовим вимогам Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Пацієнти були поділені на 3 групи. 1-шу (контрольну) групу склали 17 фертильних, практично здорових чоловіків, які не вживають спиртних напоїв і мають 1–2 дітей віком від 1 до 5 років. 2-гу групу (порівняння) склали 27 чоловіків без порушень фертильності, які вживають, але не зловживають усіма типами спиртних напоїв (1–2 дози алкоголю приблизно раз на 1–3 місяці). 3-ю групу склали 66 чоловіків з порушеннями фертильних властивостей еякуляту, які зловживають алкогольними напоями (6 та більше одиниць алкоголю за раз або 22 і більше доз на тиждень). Залежно від типу алкоголю ця група була розділена на 3 підгрупи: За підгрупу склали 13 пацієнтів,

які зловживають міцними алкогольними напоями; 3б – 27 пацієнтів зловживають пивом та Зв («змішана» група) – 26 пацієнтів зловживають пивом та міцними алкогольними напоями.

Для оцінки споживання алкоголю проводили опитування за допомогою скринінг-тесту AUDIT, де враховувалося вживання алкоголю протягом останнього року [14, 15]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, визначалися такі види ризику споживання алкоголю: високий (6 і більше доз на день або більше 42 доз на тиждень), середній (не більше 5 доз на день або 22–41 доза на тиждень) та низький (не більше 3–4 дози на день або менше 22 доз на тиждень) [16].

Для вивчення клітинних факторів вродженого імунітету було проведено дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів крові, засноване на методиці визначення поглинаючої та перетравлюючої їх здатності по відношенню до мікробної тест-культури після спільної преінкубації (за М. Фрімелем) [17]. Визначення кисневого залежного метаболізму нейтрофілів (НСТ-тест) та функціонального резерву клітин (стимульований НСТ-тест) проводили за М. Є. Віксманом, О. М. Маянському [18].

Визначення активності мієлопероксидази (МПО) нейтрофілів здійснювали цитохімічно за модифікованим методом Р. П. Нарцисова [19].

Визначення вмісту катіонних білків (КБ) у нейтрофілах проводили за допомогою методу з бромфеноловим синім за М. Г. Шубичу [20].

Ступінь імунних розладів розраховували за універсальною формулою розладів імунної системи (ФРІС), запропонованої А. М. Земсковим та ін. [21]:

$$(\text{показник хворого/нормальний показник} - 1) \times 100\%$$

Якщо розрахована величина має знак мінус, у хворого визначається імунна недостатність, якщо плюс – активація імунної системи. Коли отримана величина лежить в інтервалі 1 – 33%, це оцінюється як перший ступінь імунних розладів (–1), діапазон коливань від 34 до 66% відповідає другому ступеню (–2), перевищення 66% – третьому (–3).

Статистична обробка даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.7.0.). Статистичну значимість порівнюваних показників з розподілом, відмінним від нормального, що визначалося за критерієм Колмогорова-Смирнова, встановлювали з використанням критерію серій Вальда-Вольфовіца (Wald-Wolfowitz runs test), при рівні значущості 0,05. Дані, що розглядаються, представлені як медіана (Me) і інтерквартильний розмах (RQ), який являє собою різницю між значеннями 75-го і 25-го процентилей (RQ = 75% UQ – 25% LQ), де UQ – верхній квартиль; LQ – нижній квартиль.

В результаті проведеного опитування встановлено, що у 3-й досліджуваній групі міцними алкогольними напоями (горілка, коньяк, віскі, етиловий спирт) зловживали 25% чоловіків, пивом – 32% та 43% опитаних одночасно зловживали пивом та міцними алкогольними напоями.

При дослідженні системи фагоцитозу у пацієнтів 2-ї групи було виявлено зниження поглинаючої функції нейтрофілів (ФІН) на 30 і 120 хв на 21 і 11% відповідно і перетравлюючої здатності нейтрофілів (ФЧН) – як на 30 хв на 37%, так і на 120 хв на 57% щодо показників контрольної групи.

При дослідженні моноцитарної ланки спостерігалось зниження поглинальної функції на 30 хв і збільшення на 120 хв на 21 і 10% відповідно. Перетравлююча здатність була знижена як на 30 хв, так і на 120 хв на 35 і 50% щодо показників контрольної групи відповідно (табл. 1). Показники НСТ-тесту (спонтанного) були знижені на 15%, тоді як стимульованого відповідали значенням контрольної групи.

При дослідженні показників мікробіцидної системи, КБ були достовірно знижені на 31%, тоді як показники МПО збільшені на 6%, що є статистично не достовірним, але клінічно значущим.

Таким чином, у пацієнтів 2-ї групи спостерігався незавершений фагоцитоз як нейтрофільної, так і моноцитарної ланок на тлі збереження функціонально-метаболічного резерву клітин та виснаження мікробіцидної системи (зокрема КБ).

У пацієнтів 3а групи спостерігалось зниження як поглинаючої здатності нейтрофілів на 30 хв і на 120 хв на 17 і 9%, так і перетравлюючої функції – на 34% і 58% щодо групи контролю відповідно.

При дослідженні моноцитарної ланки спостерігалось зниження поглинаючої функції на 30 хв на 21% і збільшення на 120 хв на 20%, тоді як перетравлююча здатність була знижена на 18 і 53% по відношенню до групи контролю відповідно.

Показники НСТ-тесту (спонтанного) було знижено на 5%, тоді як стимульованого збільшено на 10% щодо контрольної групи.

Вміст КБ та МПО було знижено на 15 та 9% щодо групи контролю відповідно.

Таким чином, виявлені зміни у чоловіків 3а групи свідчать про незавершеність фагоцитозу як нейтрофільної, так і моноцитарної ланок на тлі збереження функціонально-метаболічного резерву клітин та виснаження мікробіцидної системи.

При дослідженні системи фагоцитозу у пацієнтів 3б групи було виявлено зниження поглинаючої функції нейтрофілів на 30 і 120 хв на 26 і 29% відповідно і перетравлюючої здатності – як на 30 хв на 32%, так і на 120 хв на 43%



щодо показників контрольної групи.

Для моноцитів спостерігалось зниження поглинаючої здатності на 30 хв на 27% і збільшення на 120 хв на 15% щодо контрольної групи та зниження перетравлюючої функції на 30 і 120 хв на 30 і 60% відповідно.

Показники НСТ-тесту (спонтанного та стимульованого) були знижені на 15 та 5%, також спостерігалось зниження вмісту КБ на 24% та збільшення вмісту МПО на 8% по відношенню до показників контрольної групи.

Таким чином, у пацієнтів 3б групи спостерігався незавершений фагоцитоз як нейтрофільної, так і моноцитарної ланок на тлі виснаження функціонально-метаболического резерву та дисбалансу мікробіцидної системи.

У пацієнтів 3в групи спостерігалось як зниження поглинаючої здатності нейтрофілів на 30 хв і на 120 хв на 27 і 11%, так і їхньої перетравлюючої функції – на 23% і 50% щодо групи контролю відповідно.

Поглинаюча здатність моноцитів знижувалася на 30 хв на 12%, тоді як на 120 хв збільшувалася на 50%. Перетравлююча здатність моноцитів була знижена на 30 і 120 хв на 25 і 50% по відношенню до контрольної групи відповідно.

Показники НСТ-тесту (спонтанного та стимульованого), вміст КБ та МПО були знижені на 15 та 5%, та на 13 та 9% щодо групи контролю відповідно.

Таким чином, у чоловіків 3в групи спостерігався незавершений фагоцитоз як нейтрофільної, так і моноцитарної ланок на тлі виснаження функціонально-метаболического резерву та мікробіцидної системи.

Результати проведених досліджень показали, що незавершеність фагоцитозу нейтрофільної та моноцитарної ланок спостерігалася у всіх досліджуваних групах (2, 3а, 3б, 3в) із збереженням функціонально-метаболического резерву у 2 та 3а та виснаженням його у 3б та 3в групах.

Виходячи з отриманих даних, цікавило визначити ступінь імунних розладів у всіх досліджуваних нами групах пацієнтів з порушеннями репродуктивної функції залежно від типу та кількості вживаних алкогольних напоїв. Визначення ступеня розладів уродженої ланки імунної системи дало можливість визначити найбільш імунологічно скомпрометовані ланки фагоцитозу.

Для 2-ї групи ФРІС нейтрофілів має вигляд:

$$\Phi H_{30}^{-1} \Phi CH_{30}^{-2} \Phi H_{120}^{-1} \Phi CH_{120}^{-2} HCT_{cp}^{-1}$$

(що характерно для недостатності 1–2-го ступеня).

Для моноцитарної ланки:

$$\Phi IM_{30}^{-1} \Phi CHM_{30}^{-2} \Phi IM_{120}^{+1} \Phi CHM_{120}$$

(для недостатності 1–2-го ступеня).

Для групи 3а групи формула нейтрофільної ланки має вигляд:

$$\Phi H_{30}^{-1} \Phi CH_{30}^{-2} \Phi H_{120}^{-1} \Phi CH_{120}^{-2} HCT_{cp}^{-1} HCT_{ct}^{+1}$$

(що характеризує зміни від недостатності до активації 1-го ступеня).

Для моноцитарної ланки:

$$\Phi IM_{30}^{-1} \Phi CHM_{30}^{-1} \Phi IM_{120}^{+1} \Phi CHM_{120}^{-2}$$

(що характеризує зміни від недостатності до активації 1-го ступеня).

Для 3б групи формула нейтрофілів має вигляд:

$$\Phi H_{30}^{-1} \Phi CH_{30}^{-1} \Phi H_{120}^{-1} \Phi CH_{120}^{-2} HCT_{cp}^{-1} HCT_{ct}^{-1}$$

(що характерно для недостатності 1-2-го ступеня).

Для моноцитарної ланки:

$$\Phi IM_{30}^{-1} \Phi CHM_{30}^{-1} \Phi IM_{120}^{+1} \Phi CHM_{120}^{-2}$$

(що характеризує зміни від недостатності до активації 1-го ступеня).

Для 3в групи формула нейтрофілів має вигляд:

$$\Phi H_{30}^{-1} \Phi CH_{30}^{-1} \Phi H_{120}^{-1} \Phi CH_{120}^{-2} HCT_{cp}^{+1} HCT_{ct}^{-1}$$

(що характерно для недостатності 1–2-го ступеня), для моноцитарної ланки –

$$\Phi IM_{30}^{-1} \Phi CHM_{30}^{-1} \Phi IM_{120}^{+2} \Phi CHM_{120}^{-2}$$

(що характеризує зміни від недостатності до активації 2-го ступеня).

Таким чином, судячи з результатів оцінки ступеня розладів імунної системи у пацієнтів усіх досліджуваних груп, можна дійти невтішного висновку, що найбільш імунологічно скомпрометованими є 3б і 3в групи, у яких спостерігалася недостатність 1–2-го ступеня, що, можливо, відображає негативний вплив саме пива на клітинні фактори вродженого імунітету. Пригнічуюча дія на фагоцитарну систему пива, ймовірно, пов'язана не тільки з ефектами етанолу, але і з дією присутніх компонентів неалкогольної природи.

Таблиця 1

Функціонально-метаболічного стагусу нейтрофілів  
та моноцитів у чоловіків залежно від типу та кількості вживаного алкоголю  
Me (75% Q – 25% Q = RQ)

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 17)	2 група (n = 27)	3а група (n = 13)	3б група (n = 27)	3в група (n = 26)
ФІН на 30 хв, %	66 (68-66 = 2)	52* (60-45 = 15)	55 (72-38 = 34)	49* (53-34 = 19)	48* (61-29 = 32)
ФЧН на 30 хв, ум.од.	2,2 (2,3-2 = 0,3)	1,4* (1,7-1,3=0,4)	1,45* (1,5-1,4 = 0,1)	1,5* (1,7-1,4 = 0,3)	1,7* (1,8-1,4 = 0,4)
ФІН на 120 хв, %	56 (57-55 = 2)	50* (57-42 = 15)	51 (70-32 = 38)	40 (55-32 = 23)	50* (60-29 = 31)
ФЧН на 120 хв, ум.од.	3 (3,1-2,9 = 0,2)	1,3* (1,5-1,2=0,3)	1,25* (1,3-1,2 = 0,1)	1,7* (1,8-1,3 = 0,5)	1,5* (1,7-1,4 = 0,3)
ФІМ на 30 хв, %	34 (36-33 = 3)	27* (30-23 = 7)	27* (30-24 = 6)	25* (29-25 = 4)	30 (34-28 = 6)
ФЧМ на 30 мин, ум.од.	2 (2,1-1,9 = 0,2)	1,3* (1,4-1,2 = 0,2)	1,65 (1,8-1,5 = 0,3)	1,4 (1,7-1,2 = 0,5)	1,5* (1,8-1,3 = 0,5)
ФІМ на 120 хв, %	20 (21-19 = 2)	22 (29-20 = 9)	24 (28 - 20=8)	23 (28-20 = 8)	30* (32-30 = 2)
ФЧМ на 120 хв, ум.од.	3 (3,1-2,9 = 0,2)	1,5* (1,7-1,2 = 0,5)	1,4* (1,5-1,3 = 0,2)	1,2* (1,9-1 = 0,9)	1,5* (1,7-1,2 = 0,5)
НСТст, ум.од.	2 (2,1-1,9 = 0,2)	1,7 (1,8-1,5 = 0,3)	1,9 (1,9-1,9 = 0)	1,7 (2-1,5 = 0,5)	1,7*** (1,7-1,3 = 0,4)
НСТст, ум.од.	2 (2,1-1,9 = 0,2)	2 (2,1-1,9 = 0,2)	2,2 (2,4-2 = 0,4)	1,9 (2-1,5 = 0,5)	1,9 (2-1,5 = 0,5)
КБ, ум.од.	2,3 (2,35-2,22 = 0,13)	1,58* (2-1,49 = 0,51)	1,96* (2-1,7 = 0,3)	1,75* (2,01-1,55 = 0,46)	2* (2,05-1,64 = 0,41)
МПО, ум.од.	2,2 (2,35-2,16 = 0,19)	2,32 (2,52-2 = 0,52)	2 (2,1-1,68 = 0,42)	2,38 (2,61-1,18 = 1,43)	2 (2,88-1,4 = 1,48)

Примітка: 1. \* –  $P < 0,05$  по відношенню до контрольної групи; 2. \*\*\* –  $P < 0,05$  по відношенню до 3а групи

## ВИСНОВКИ

1. Вживання як міцних спиртних напоїв, так і пива односпрямовано впливає на клітини фагоцитарної системи – викликає пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів і стимуляцію поглинальної здатності моноцитів на тлі виснаження внутрішньоклітинного метаболізму обох видів клітин – що проявляється неефективним фагоцитозом.

2. При вживанні міцних спиртних напоїв спо-

стерігається збереження функціонально-метаболического резерву нейтрофілів (можливо компенсаторного характеру), тоді як при вживанні пива та змішаних алкогольних напоїв спостерігається його дефіцит.

3. Вивчення змін фагоцитозу при вживання різних типів алкогольних напоїв можна використовувати в якості додаткового діагностичного критерію, і навіть як основу для патогенетично обґрунтованого підходу до лікування.

## REFERENCES

- World Health Organisation. Global Status Report on Alcohol and Health 2018; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1> (Accessed August 2020).
- Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16: 3.
- Martellucci S, Ralli M, Attanasio G, et al. Alcohol binge-drinking damage on the vestibulo-oculomotor reflex. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020; 4: 1–8.
- Coriale G, Gencarelli S, Battagliese G, et al. Physiological Responses to Induced Stress in Individuals Affected by Alcohol Use Disorder with Dual Diagnosis and Alexithymia. *Clin Ter.* 2020; 171: 120–129.
- Ciafrè S, Ferraguti G, Greco A, et al. Alcohol as an early life stressor: epigenetics, metabolic, neuroendocrine and neurobehavioral implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 118: 654–668.
- Ilacqua A, Izzo G, Emerenziani GP. A Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018; 16: 115.
- Osabuohien DO, Emokpae MA. The impact of chronic alcohol consumption on sex hormones and semen parameters in male rabbits. *Nigerian Health Journal.* 2018; 18: 148–156.
- Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab Journal of Urology.* 2018; 16: 10–20.
- Ye L, Huang W, Liu S, Cai S, et al. Impacts of Immunometabolism on Male Reproduction. *Front Immunol.* 2021; 21: 12.
- Kany S, Janicova A, Relja B. Innate Immunity and Alcohol. *J Clin Med.* 2019; 14: 8–11.
- Hillmer AT, Nadim H, Devine L, et al. Acute alcohol consumption alters the peripheral cytokines IL-8 and TNF- $\alpha$ . *Alcohol.* 2020; 5: 95–99.
- Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB. Relationship between immune cells and alcohol dependents and controls: what about the lymphocyte-related ratios? *J Immunoassay Immunochem.* 2018; 39 (3): 348–350.
- Babor TF, Higgins-Biddle JC. Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking. A Manual for Use in Primary Care. Geneva: World Health Organization 2001.
- Messina MP, Battagliese G, D'Angelo A, et al. Knowledge and Practice towards Alcohol Consumption in a Sample of University Students. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18: 9528.
- World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Available. 2000 at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who\\_msd\\_msb\\_00.4.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_msd_msb_00.4.pdf) / [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_826\\_ykpm\\_d\\_ag.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_ykpm_d_ag.pdf).
- Frimel N. Immunological methods. M.: Medicina, 1984; 472 p.
- Viksmann M, Mayanskij A. Way of estimating the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: method, recommendations. *Kazan NIEM,* 1979, 21 p.
- Narcissov R. Cytochemical researches of leukocytes. *Laboratornoe delo.* 1964; 3: 150–151.
- Shubich M. Identification of cationic protein in cytoplasm of leukocytes with bromophenol blue. *Citologiya.* 1974; 10: 1321–1322.
- Zemskov AM, Zemskov VM, Chereshev VA. Guide to Clinical Immunology for Clinical Physicians. M.: Triada-KH, 2011; 288 p.

Стаття надійшла до редакції 18.01.2023



DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.7](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.7)

**В. М. Копчак, В. П. Шкарбан, Л. О. Перерва, А. О. Савицький, В. О. Кропельницький, І. І. Булик, Ю. І. Масюк, В. П. Міхальчевський**

*Державна установа Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова  
Київ, Україна*

**V. M. Korchak, V. P. Shkarban, L. O. Pererva, A. O. Savitskiy, V. O. Kropelnitskiy, I. I. Bylik, Yu. I. Maslyuk, V. P. Mihalchevskiy**

*State institute Shalimov's national institute of surgery and transplantation to national academy of medical sciences of Ukraine  
Kyiv, Ukraine*

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ПРАВОГО АНАТОМО-ХІРУРГІЧНОГО СЕГМЕНТУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

### Comparative analysis of surgical treatment of patients with locally advanced tumors right anatomical segment of pancreas

#### Реферат

Радикальна резекція підшлункової залози при протоковій аденокарциномі ПЗ сприятливо впливає на виживаність пацієнта та прогноз захворювання. Виконання резекції ВВ/ВВВ при панкреатодуоденектомії є рутинною процедурою в провідних панкреатологічних центрах, що збільшує ймовірність R0 резекцій.

**Мета дослідження.** Оцінка критеріїв діагностики судинної інвазії на доопераційному етапі, для збільшення частки R0 резекцій.

В дослідження були включені 73 пацієнти з місцево-розповсюдженими пухлинами головки підшлункової залози, що прооперовані у відділі хірургії підшлункової залози з 2019 по 2022 роки. Спектр операцій включав: панкреатодуоденектомію за Whipple, пілорусзберігаючу панкреатодуоденектомію та тотальну панкреатодуоденектомію.

Наявність або підозра венозної інвазії, розмір та стадію пухлини на доопераційному етапі діагностували за даними МСКТ, МРТ, УЗД та ендосонодуоденектомії.

Гістологічне дослідження проводилося згідно рекомендації College of American Pathologist 2020 року.

Перша група 44 пацієнта яким виконано панкреатодуоденектомію з резекцією ВВ/ВВВ,

#### Abstract

Radical resection of pancreas during pancreatic ductal adenocarcinoma has a favorable effect on the patient's survival rate and disease prognosis. Performance of PV/SMV resection during pancreatoduodenectomy is a routine procedure in leading pancreatology centers, increasing the possibility of R0 resections.

**Purpose of the study.** Is to evaluate the criteria for the diagnosis of vascular invasion at the preoperative stage, to increase the proportion of R0 resections.

The study included 73 patients with locally advanced tumors of the pancreatic head operated on in the pancreatic surgery department from 2019 to 2022. The range of operations included: Whipple pancreatoduodenectomy, pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, and total pancreatoduodenectomy.

The presence or suspicion of vascular invasion, the size, and the stage of the tumor at the preoperative stage were diagnosed according to the data of MSCT, MRI, ultrasonography, and endosonography.

Histological examination was carried out according to the recommendations of the College of American Pathologist 2020.

друга група 29 пацієнтів без резекції судин. В другій групі у всіх пацієнтів за даними планового гістологічного дослідження виявили позитивний венозний (smv) край резекції, R1 резекція.

При доопераційному обстеженні судинна інвазія в першій групі запідозрена у 68,2% пацієнтів, у другій – 58,6%, ( $\chi^2 = 0,696$ ;  $p = 0,403$ ). За даними гістологічного дослідження у пацієнтів першої групи ураження судинної стінки підтверджено у 81,8% випадків.

Порівняльна оцінка показників двох груп, вказує на відсутність достовірної різниці за розміром пухлини ( $t = 1,38$ ;  $p = 0,085$ ), локалізацією, тривалістю оперативного втручання ( $t = 1,19$ ;  $p = 0,117$ ), кількістю післяопераційних ускладнень ( $\chi^2 = 0,027$ ;  $p = 0,869$ ), та гістологічним типом пухлини, статистично значимим показником виявився інтраопераційний об'єм крововтрати ( $t = 2,93$ ;  $p = 0,002$ ).

**Висновки.** Сучасний протокол доопераційного обстеження дозволяє з достатньою ймовірністю діагностувати судинну інвазію або підозру на неї та планувати адекватне оперативне втручання.

Виконання резекції ВБВ/ВВ при панкреатодуоденектомії при до/або інтраопераційній підозрі на судинну інвазію, дозволяє збільшити кількість R0 резекцій та покращити прогноз захворювання.

**Ключові слова:** підшлункова залоза? панкреатодуоденектомія.

The first group 44 of patients who were made pancreatoduodenectomy with resection of PV/SMV, and the second group 29 patients without vascular resection. In the second group, a positive venous (smv) resection margin, R1 resection, had all patients according to the planned histological examination.

During the preoperative examination, vascular invasion was suspected in 68,2% of patients in the first group, and 58,6% in the second, 58,6%, ( $\chi^2 = 0,696$ ;  $p = 0,403$ ). According to histological examination, damage to the vascular wall was confirmed in 81,8% of cases among the first group of patients.

A comparative assessment of the indicators of the two groups indicates that there is no significant difference in tumor size ( $t = 1,38$ ;  $p = 0,085$ ), localization, intraoperative data (operation time) ( $t = 1,19$ ;  $p = 0,117$ ), the number of postoperative complications ( $\chi^2 = 0,027$ ;  $p = 0,869$ ), and the histological type of the tumor. Only intraoperative blood loss had statistical significant.

**Conclusions.** The nowadays preoperative examination protocol allows diagnosing vascular or suspicion of it with sufficient probability and planning adequate surgical intervention.

Performing a resection of PV/SMV during pancreaticoduodenectomy with pre- or intraoperative suspicion of vascular invasion allows to increase the number of R0 resections and improve the prognosis of the disease.

**Keywords:** pancreas, pancreatoduodenectomy.

## ВСТУП

За останнє десятиліття все більше уваги приділяється статусу судинного краю резекції у пацієнтів, що прооперовані з приводу протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПЗ). Збільшення кількості опублікованих досліджень на дану тему вказує на клінічну значимість фактору негативного краю резекції, як важливого прогностичного критерію хірургічного лікування. Проте, не всі дослідження оцінюють вплив даного фактору на віддалені результати. Оцінка патологічного краю резекції ПЗ має відмінності між центрами в яких проведені дослідження, що призводять до значних розбіжностей між результатами [1].

Основна мета хірургічного лікування – видалення пухлини у межах здорових тканин за рахунок досягнення негативних країв резекції, що в подальшому дає можливість отримати максимальний терапевтичний ефект від адьювантної хіміотерапії [2]. Однак, через пізню діагностику та відсутність специфічних діагностичних критеріїв для раннього виявлення даної патології, лише 10–20% пацієнтів піддаються радикальному оперативному лікуванню [3]. Переваги R1

резекції залишаються суперечливими. Одні автори вказують про незначні переваги позитивного краю резекції після оперативного лікування перед паліативними операціями, інші не відмічають різниці між ними [4]. Розвиток сучасної онкології та нові технічні можливості під час панкреатодуоденектомії (ПДЕ), а саме розширена лімфодисекція та прицизійна дисекція основних гістологічно важливих границь, дають позитивний результат у вигляді покращення загальної виживаності хворих на протокову аденокарциному правого анатомо-хірургічного сегменту ПЗ [5]. У процесі виконання ПДЕ, в один із останніх етапів видалення комплексу, проводять дисекцію зв'язки гачкоподібного відростка головки підшлункової залози, таким чином, звільняють верхню брижову вену (ВБВ)/ворітну вену (ВВ) від тканини ПЗ, що часто може бути уражена пухлинними клітинами. Останні дослідження в провідних світових панкреатологічних центрах вказують, що резекція ВБВ/ВВ під час ПДЕ може сприятливо впливати на виживаність пацієнта, тому дану структуру слід розглядати, не як анатомічний орієнтир межі резекції, а як важливу онкологічну структуру [6]. Чітка доопераційна діагностика та спланована хірургічна

тактика повинна запобігати позитивному краю резекції ПЗ [7]. Мета нашого дослідження – збільшення частки радикальних оперативних втручань з приводу протокової аденокарциноми правого анатоμο-хірургічного сегменту ПЗ шляхом розробки діагностичних критеріїв судинної інвазії на доопераційному етапі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження включені 73 пацієнта з гранично-резектабельними та місцево-розповсюдженими пухлинами головки ПЗ, що прооперовані у відділі хірургії підшлункової залози та жовчовивідних протоків ДУ НІХТ ім. О.О. Шалімова у період з 2019 по 2022 роки. Наявність або підозра на венозну інвазію, на доопераційному етапі діагностували за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) органів черевної порожнини (ОЧП) з в/в контрастуванням, магнітно-резонансної томографії (МРТ) ОЧП, ультразвукового дослідження (УЗД) ОЧП та ендосонографії. За даними планового патоморфологічного дослідження всі хворі мали підтверджену протокову аденокарциному. Спектр операцій включав: гастропанкреатодуоденектомію за Whipple, пілорусзберігаючу панкреатодуоденектомію за Traverso-Longmire та тотальну панкреатодуоденектомію. Всі операції у даних пацієнтів супроводжувалися стандартною лімфаденектомією за рекомендаціями International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS).

Вибір доопераційних критеріїв, що заздалегідь вказують на можливий позитивний край резекції проводився серед двох груп пацієнтів. Перша група – пацієнти яким виконано розширену ПДЕ з резекцією ВБВ/ВВ, у яких інтраопераційно було розцінено як наявність венозної інвазії та підтверджено при плановому патоморфологічному дослідженні, друга група – пацієнти яким виконано ПДЕ без судинної резекції, проте, після планового патоморфологічного дослідження, мали позитивний венозний (SMV) край резекції.

Аналіз між групами порівняння проводився за наступними показниками: стать, вік, рівень СА 19–9, тривалість післяопераційного періоду, об'єм інтраопераційної крововтрати. Вивчено результати доопераційної радіологічної діагностики та проведено порівняльний аналіз з результатами планового патоморфологічного дослідження.

В процесі виконання роботи проведено порівняння стадії захворювання на доопераційному етапі за даними інструментальних методів дослідження та після планового патоморфологічного дослідження згідно системи TNM за рекомендаціями NCCN 2017 р.

У пацієнтів двох груп проведена оцінка наявності або відсутності проявів обструктивної жовтяниці та її вплив на судинну інвазію.

Діагностику судинної інвазії на доопераційному етапі оцінено за даними радіологічних методів обстеження на основі відношення пухлини до порто-мезентеріальної осі, в групі з позитивним SMV краєм проведено аналіз інтраопераційних даних відношення пухлини до ВБВ/ВВ. В групі пацієнтів, яким стандартне оперативне втручання доповнене резекцією ВБВ/ВВ виконано порівняння за способом резекції магістральних судин і методом портопластики. Резекція венозної магістралі проводилася на рівні ВБВ, портосплено-мезентеріального конфлюенсу та ВВ. Пластику дефекту судинної стінки виконано первинним ушиванням судини (тип I за ISGPS) після клиновидної резекції у випадку коли даний метод не призводив до значного звуження просвіту, при більш значному дефекті було виконано пластику за допомогою аутовенозної заплати з *v. saphena magna* (тип II); після циркулярної резекції ВБВ/ВВ у більшості випадків було виконано анастомоз кінець-в-кінець (тип III), проте, коли довжина ураженого сегменту судини не дозволяла виконати первинний анастомоз кінець-в-кінець без натягу, було проведено аутовенозну пластику по типу кінець-в-кінець за допомогою аутовенозної вставки з *v. saphena magna* (тип IV).

Розмір пухлини оцінено за результатами МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням, що в подальшому проведено порівняння з результатами планового патоморфологічного дослідження. За топічною локалізацією пухлинного росту, пацієнти були поділені на три групи: головка ПЗ, перешийок та гачкоподібний відросток, що визначені згідно хірургічної анатомії та закладці зародкових листків правого сегменту підшлункової залози [8].

Гістологічне дослідження проводилося згідно рекомендацій College of American Pathologist 2020 року. Оцінено краї резекції ПЗ, що включали: перешийок ПЗ, загальну жовчну протоку, дванадцятипалу кишку (ДПК)/шлунок, окремо ложе ВБВ/ВВ та верхньої брижової артерії (ВБА). R1 статус було визначено, як наявність пухлинних клітин на відстані менше, ніж 1мм до краю резекції. За даними планового патоморфологічного дослідження проведено порівняльну оцінку периневральної та лімфоваскулярної інвазії, а також ступінь диференціації протокової аденокарциноми головки ПЗ серед двох груп хворих. В групі пацієнтів з венозною резекцією проаналізовано наявність інфільтрації судинної стінки комплексами протокової аденокарциноми.

Ускладнення оцінені за загально прийнятою шкалою Clavien-Dindo.

Статистичний аналіз нашого дослідження проведено за оцінкою критерію Стьюдента у вибірці з варіабельними даними та за оцінкою критерію згоди Пірсона у вибірці з якісними даними на базі інтернет-платформи <https://www.socscistatistics.com>.



РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В нашій роботі всіх пацієнтів розділено на дві групи. Перша складала 44 хворих яким ПДЕ доповнено венозною резекцією, друга – 29 хворих, що за даними планового патоморфологічного дослідження мали позитивний SMV-край резекції ПЗ. В ранньому післяопераційному періоді пацієнти отримували стандартну схему консервативної терапії, що не мала відмінностей в залежності від груп порівняння та об'єму оперативного втручання.

В першій групі пацієнти чоловічої статі склали 25 (56,8%), жіночої 19 (43,2%), в другій групі 13 (44,8%) та 16 (55,2%) відповідно. Середній вік в двох групах відрізнявся незначно 61,8 ( $\pm$  2,57) р. та 64,1 ( $\pm$  2,18) р., та не мав статистичної значимості ( $t = 1,21$ ;  $p = 0,113$ ). Середня кількість ліжко-днів в післяопераційному періоді складала 19,6 ( $\pm$  2,70) днів та 16,8 ( $\pm$  2,80) днів відповідно за групами. Тривалість раннього післяопераційного періоду виявилася статистично не значимою ( $t = 1,38$ ;  $p = 0,086$ ). Середній рівень онкомаркеру СА 19-9 становив 607,3 ( $\pm$  416,11) од/мл в першій групі дослідження та 269,9 ( $\pm$  139,37) од/мл серед пацієнтів другої групи. Більшість пацієнтів на доопераційному етапі мали прояви обтураційної жовтяниці та печінкової недостатності, що потребували корекції гіпербілірубінемії та відновлення функції печінки на першому етапі лікування. Пацієнти з обтураційною жовтяницею склали 29 (65,9%) та 17 (58,6%), відповідно, за групами. Без проявів обтураційної жовтяниці, або хворі, що мали ознаки біліарної гіпертензії та прооперовані в один етап склали: в першій групі – 15 (34,1%), в другій – 12 (41,4%).

Спектр операцій в першій групі дослідження склав: ПДЕ за Whipple – 24 (54,6%), ПДЕ за Traverso-Longmire зі збереженням пілоричного відділу шлунку – 14 (31,8%), тотальна панкреатодуоденектомія – 6 (13,6%). В другій групі оперативні втручання представлені наступним чином: ПДЕ за Whipple – 12 (41,4%), ПДЕ за Traverso-Longmire – 16 (55,2%) та 1 (3,4%) пацієнт, якому виконано тотальну панкреатодуоденектомію. В першій групі нашого дослідження середня тривалість оперативного втручання була 7,37 ( $\pm$  0,34) год. В другій групі цей показник склав 6,63 ( $\pm$  0,45) год. За рахунок більшого об'єму операції та технічно більш складних етапів середня тривалість оперативного втручання була порівняно довша у групі із резекцією судин, проте не мала статистичної значимості ( $t = 1,19$ ;  $p = 0,117$ ). Середній об'єм інтраопераційної крововтрати був більшим у першій групі, та склав 505,68 ( $\pm$  84,07) мл проти 344,83 ( $\pm$  34,51) мл у другій групі, що пов'язано з резекцією та пластиком судин. Даний показник мав статистичну значимість у порівнянні між групами та становив ( $t = 2,93$ ;  $p = 0,002$ ).

Загальна кількість пацієнтів, що мали ускладнення різного ступеня тяжкості склали 16 (36,4%) випадків в першій групі та 10 (34,5%) в другій групі нашого дослідження, що було статистично не значимо ( $\chi^2 = 0,027$ ;  $p = 0,869$ ). Ускладнення, що потребували консервативної терапії, а саме I та II ступеня, об'єднані за відсотковим співвідношенням та склали 12 (27,3%) та 9 (31,1%) відповідно по групах. Пацієнти, що потребували інтервенційних втручань або релапаротомії, що відповідає III та IV ступеню ускладнень за загально-прийнятою шкалою в першій групі склали 4 (9,1%) пацієнта. Пацієнти другої групи таких ускладнень не мали, проте зафіксовано 1 (3,4%) летальний випадок у другій групі, що відповідає V ступеню ускладнення за даною шкалою. Летальність у другій групі складала 3,4%, в першій не спостерігалася. Аналіз структури ускладнень в першій групі дослідження, вказує, що дані ускладнення не стосувалися судинної резекції або портопластики. За результатами нашого дослідження доведено, що немає достовірної різниці між кількістю та ступенем післяопераційних ускладнень, тривалістю післяопераційного періоду у пацієнтів, яким ПДЕ доповнена венозною резекцією та без неї. Резекція магістральних судин потребує дещо більшої тривалості оперативного втручання, супроводжується більшим об'ємом інтраопераційної крововтрати, проте, це не має впливу на ранній післяопераційний період. В той же час, результати наших попередніх досліджень доводять позитивний вплив резекції ВВВ/ВВ на загальну виживаність пацієнтів з гранично-резектабельними та місцево-розповсюдженими пухлинами правого антамо-хірургічного сегменту ПЗ [9]. Розмір пухлини та локалізація на доопераційному етапі в нашій роботі оцінено згідно рекомендацій NCCN 2017р. на основі даних МСКТ ОЧП. Хворі, що мали пухлину розміром, що відповідав T1c на доопераційному етапі представлені в наступній кількості: 5 (11,4%) та 2 (6,9%). Основна група пацієнтів мали розмір пухлини, що відповідає T2 згідно вищезазначеної класифікації у 29 (65,9%) та 23 (79,3%) випадках відповідно за групами. Більше 4-х сантиметрів в найбільшому вимірі, що відповідає T3 в першій групі мали 10 (22,7%) хворих та 4 (13,8%) пацієнта другої групи. Середній розмір пухлини за найбільшим умовним виміром на доопераційному етапі склав 3,19 ( $\pm$  0,37) см в першій групі та 3,07 ( $\pm$  0,39) см в другій. Лімфаденопатію панкреато-біліарної зони діагностовано на доопераційному етапі у 30 (68,2%) та 19 (65,5%) хворих двох груп порівняння відповідно. Оцінено відсоток хворих, що мали пухлину у анатомічному відділі, що безпосередньо контактує з ВВВ/ВВ, а це перешийок та гачкоподібний відросток ПЗ. Такі пацієнти в першій групі дослідження склали – 15 (34,1%), в другій – 15 (51,7%).

При порівнянні результатів патоморфологічних досліджень з даними радіологічної діагностики, встановлено, що у пацієнтів першої групи дані порівняно не відрізнялися: T1b – 1 (2,3%) випадок, T1c – 4 (9,1%), розмір пухлини T2 у 29 (65,9%) хворих, T3 у 10 (22,7%), але у другій групі кількість хворих, що мали розмір пухлини

T3 зростає від 4 (13,8%) до 9 (31%), T2 було діагностовано у 20 (69%) випадках, а розмір T1 не було діагностовано. Докладні дані з приводу стадії захворювання та розміру пухлини на доопераційному етапі та після рестадіювання представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Докладні дані з приводу стадії захворювання та розміру пухлини на доопераційному етапі та після рестадіювання представлені**

Показники	I група		II група	
	Розмір пухлини за системою TNM до операції	T1c (1–2 см)	5 (11,4%)	T1c
	T2 (2–4 см)	29 (65,9%)	T2	23 (79,3%)
	T3 (> 4 см)	10 (22,7%)	T3	4 (13,8%)
Стадія захворювання за системою TNM до операції	Ib	13 (29,5%)	Ib	10 (34,5%)
	IIa	1 (2,3%)		
		30 (68,2%);	IIb	19 (65,5%)
Середній розмір до операції	3,19 ( $\pm$ 0,37) см		3,07 ( $\pm$ 0,39) см	
Розмір пухлини за системою TNM після операції	T1b (0,5–1 см)	1 (2,3%)	T2	20 (69,0%);
	T1c (1–2 см)	4 (9,1%)		
	T2 (2–4 см)	29 (65,9%)	T3	9 (31,0%);
	T3 (> 4 см)	10 (22,7%)		
Стадія захворювання за системою TNM після операції	Ia	2 (4,5%)	Ib	2 (6,9%);
	Ib	9 (20,5%)		
	IIa	2 (4,5%)	IIb	16 (55,2%);
	IIb	20 (45,5%)		
	III	10 (22,7%)	III	11 (37,9%);
	IV (paraaortic LN)	1 (2,3%)		
Середній розмір після операції	3,18 ( $\pm$ 0,29) см		3,26 ( $\pm$ 0,30) см	

Лімфоаденопатія за даними планового патоморфологічного дослідження була діагностована у 31 (70,4%) пацієнтів першої групи та 27 (93,2%) пацієнтів другої групи. Проведена порівняльна оцінка середнього розміру пухлини за даними радіологічної діагностики та даними планового патоморфологічного дослідження, вказує на зменшення середнього розміру пухлини у першій групі дослідження від 3,19 ( $\pm$  0,37) см до 3,18 ( $\pm$  0,29) см і збільшення розміру серед пацієнтів другої групи від 3,07 ( $\pm$  0,39) см до 3,26 ( $\pm$  0,30) см. У заключному порівнянні між групами, середній розмір пухлини був більшим у групі пацієнтів яким не виконувалася венозна резекція 3,26 ( $\pm$  0,30) см проти 3,18 ( $\pm$  0,29) см, проте, ці дані не мають статистичної значимості ( $t = 1,38$ ;  $p = 0,085$ ). Топічну локалізацію пухлини оцінено за даними планового патоморфологічного дослідження, виявлено розміщення пухлини в анатомічному відділі, що безпосередньо контактує з ВБВ/ВВ у 11 (25%) пацієнтів першої групи та 7 (24,1%) другої. Пухлини, що локалізувалися у голові ПЗ мали порівняно більший

розмір в обох групах.

У 39 (88,7%) та 27 (93,2%) пацієнтів двох груп, відповідно, було діагностовано помірно-диференційовану протокову аденокарциному підшлункової залози – G-2. Протокова аденокарцинома іншого ступеня диференціації склала незначний відсоток. В нашій роботі обов'язковою оцінці підлягало дослідження наявності периневральної та лімфоваскулярної інвазії, що достовірно впливає на прогноз захворювання за даними літератури [10]. Периневральна інвазія була виявлена у 38 (86,4%) хворих першої групи та 29 (100%) хворих другої групи, лімфоваскулярна інвазія склала 42 (95,5%) і 29 (100%) випадків відповідно.

В нашому дослідженні на доопераційному етапі діагностику судинної інвазії проведено за даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням, МРТ ОЧП та УЗД ОЧП. Судинну інвазію було запідозрено при інтимному приляганні пухлинних мас до ВБВ/ВВ. Було оцінено довжину прилягання та градус охоплення судини пухлинними масами, а також додаткові ознаки, такі як:

деформація судинної стінки, пухлинний тромбоз судини, розвиток замісних венонних колатералей. Судинна інвазія в першій групі дослідження була запідозрена у 30 (68,2%) пацієнтів та 17 (58,6%) у другій групі. Ці результати нашої роботи проаналізовано статистично та встановлено, що вони не мають статистичної значимості у порівнянні між групами ( $\chi^2 = 0,696$ ;  $p = 0,403$ ). Такі неоднозначні дані вказують, що в групі з позитивним SMV краєм резекції, інвазію ВБВ/ВВ можливо діагностувати на доопераційному етапі. Останні рекомендації NCCN розцінюють гранично-резектабельні та місцево-розповсюджені пухлини, як солідний пухлинний контакт по ВБВ/ВВ більше  $180^\circ$  та рекомендують проведення першочергової трепанобіопсії із наступним призначенням неоадьювантної хіміотерапії, проте, на нашу думку, ступінь судинної інвазії за даними радіологічної діагностики це суб'єктивні критерії, тому що інтраопераційно такі дані можуть відрізнятися [11]. В той же час, неоадьювантна хіміотерапія не завжди дає позитивний результат у вигляді зменшення пухлини, а саме інвазивного краю. За різними даними інвазивний край пухлинного росту не зменшується,

лише збільшується відстань між пухлинними клітинами у зонах з цитотоксичним ефектом, що не дає можливість адекватно оцінювати пухлинний ріст на відстані 1 мм від краю резекції за рахунок збільшення дисперсності клітин після проведення неоадьювантної хіміотерапії [12].

В залежності від ступеню інвазії пухлини в судинну стінку в першій групі виконано: циркулярну або клиновидну резекція ВБВ/ВВ. За способом резекції вени пацієнти були поділені на дві підгрупи: клиновидна резекція – 22 (50%) хворих та циркулярна – 22 (50%). Серед них у підгрупі з клиновидною резекцією виконано первинне ушивання дефекту у 21 (95,8%) пацієнта (тип I), в 1 (4,2%) випадку виконано пластику судини аутовенозною заплатою з v. saphena magna (тип II), у підгрупі з циркулярною резекцією ВБВ/ВВ анастомоз кінець-в-кінець без натягу виконано у 21 (95,8%) пацієнта (тип III), а також пластику за допомогою аутовенозної вставки по типу кінець-в-кінець у 1 (4,2%) випадку, що відповідає IV типу за вище згадану класифікацією (рис. 3). Дані з приводу резекції та портопластики наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

## Дані з приводу резекції та портопластики

Клиновидна резекція ВБВ/ВВ – 22 (50%)		Циркулярна резекція ВБВ/ВВ – 22 (50%)	
Первинне ушивання дефекту (type I)	21 (95,8%)	Анастомоз кінець-в-кінець (type III)	21 (95,8%)
Пластика за допомогою аутовенозної заплати (type II)	1 (4,2%)	Аутовенозна пластика по типу кінець-в-кінець (type IV)	1 (4,2%)



Рис. 1. Спосіб пластики портоспленомезентеріального конфлюенсу по типу кінець-в-кінець, Type III. 1 – Культя гастродуоденальної артерії; 2 – ВВ; 3 – ВБВ; 4 – Загальна печінкова артерія; 5 – Селезінкова вена; 6 – Нижня брижова вена



Хворим, яким ПДЕ доповнена венозною резекцією виконано планове патоморфологічне дослідження видаленої судинної стінки. Аналіз цих даних показав, що ураження комплексами протокової аденокарциноми діагностовано у 36 (81,8%) випадках різної глибини проростання від адвентиції до формування інтравенозного росту. У групі пацієнтів, що мали позитивний венозний край резекції за інтраопераційними да-

ними зафіксовано інтимне прилягання пухлинних мас до стінки ВБВ/ВВ у 20 (69%) хворих, що потребувало технічно складної дисекції тупим та гострим способом. Такі дані не виключають вірогідність інвазії пухлини в судинну стінку і мають бути показом до виконання резекції ураженої судини з метою досягнення радикальності оперативного втручання, R0. Позитивний SMV край резекції показано на рисунку 2.

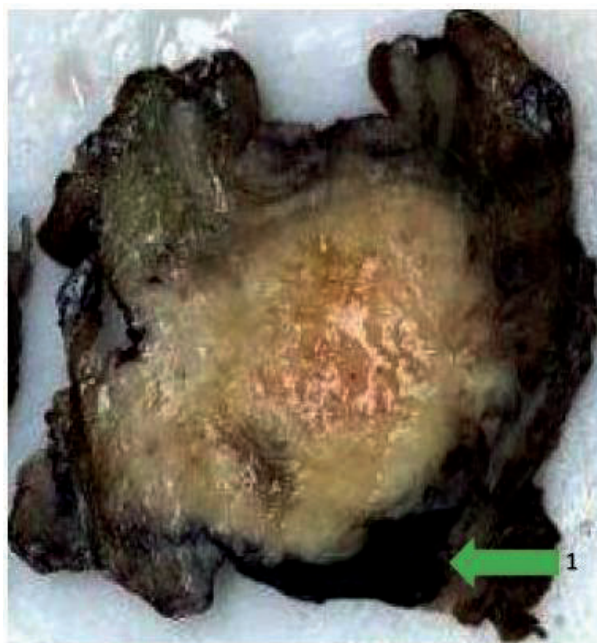


Рис. 2. Макроскопічний препарат пухлини головки підшлункової залози; 1 – Підростання пухлинних мас до венозного краю резекції (венозний край пофарбований в чорний колір)

Негативний край резекції після оперативного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози залишається найважливішим фактором, що впливає на загальну виживаність таких пацієнтів [13]. З моменту проведення планового патоморфологічного дослідження в нашому інституті за рекомендаціями College of American Pathologist 2020, що включають оцінку судинних країв резекції ПЗ – встановлено, що найчастіше саме венозний край уражений комплексами протокової аденокарциноми ПЗ, в порівнянні з частотою залучення інших країв резекції. За даними сучасних досліджень пухлинні клітини інвазивного краю росту протокової аденокарциноми зазнають змін на молекулярно-генетичному рівні у вигляді, так званого «брунькування» та епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП), що забезпечує проникнення пухлинних кластерів у судинну стінку та подальшу дисемінацію у випадку прилягання інвазивного краю до магістральних судин. Описані дані обумовлюють відсутність можливості виключити судинну інвазію інтраопераційно [14, 15, 16]. Результати робіт норвезьких колег з Oslo University Hospital вказують на основну проблему SMV краю, а саме

відсутність будь-якої жирової, або сполучної тканини між тканиною ПЗ та ВБВ/ВВ. В порівнянні з ВБА, що містить сполучно-тканинну жирову зв'язку між гачкоподібним відростком та стінкою судини, ВБВ/ВВ безпосередньо контактує з тканиною підшлункової залози, що дозволяє пухлинним масам у випадку «вдалого» анатомічного розміщення проникати в судинну стінку або мати інфільтративний ріст вздовж судини [17]. За даними нашого дослідження доведено, що при інтимному приляганні пухлинних мас до ВБВ/ВВ інтраопераційно не можливо достовірно виключити судинну інвазію, що має бути показом до виконання резекції ураженої судини на достатньому протяжі для запобігання позитивного SMV краю. Оперативні втручання доповнені судинною резекцією з приводу протокової аденокарциноми правого анатома-хірургічного сегменту ПЗ мають місце у хірургічній практиці, при умові їх виконання у високо-спеціалізованих центрах, спеціалістами, що мають досвід оперативного лікування місцево-розповсюджених пухлин ПЗ та судинних резекцій. У такий спосіб можна збільшити відсоток радикально прооперованих хворих.

## ВИСНОВКИ

1. Відсутність біліарної гіпертензії або її пізня маніфестація свідчить про більш латеральне розташування пухлини від інтрапанкреатичного відділу ЗЖП та безпосередню близькість до ВБВ/ВВ.

2. Інтимне прилягання пухлинних мас до ВБВ/ВВ в групі з позитивним венозним краєм резекції свідчить про неможливість виключити пухлинну інвазію в судинну стінку та віддиференціювати її від запальної інфільтрації інтраопераційно, а відмова від виконання резекції ВБВ/ВВ призводить до R1 резекції ПЗ.

3. Сучасний протокол доопераційного обстеження дозволяє з достатньою ймовірністю діагностувати судинну інвазію або підозру на неї та планувати адекватне оперативне втручання.

4. Середня тривалість оперативного втручання та середній об'єм крововтрати були порівняно більшим у групі пацієнтів з резекцією ВБВ/ВВ, проте це не мало впливу на рівень післяопераційних ускладнень та тривалість перебування в стаціонарі.

5. Виконання ПДЕ з резекцією ВБВ/ВВ при до/або інтраопераційній підозрі на судинну інвазію дозволяє збільшити кількість R0 резекцій та покращити прогноз захворювання.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ

В наше дослідження були відібрані 73 пацієнти, що прооперовані у відділі хірургії підшлункової залози та жовчовивідних протоків ДУ НІХТ ім. О.О. Шалімова у період з 2019 по 2022 роки. Всі хворі включені в незалежності від статі та віку. Головним принципом відбору була наявність місцево-розповсюджених або гранично-резектабельних пухлин правого анатомо-хірургічного сегменту ПЗ за даними МСКТ ОЧП, що проаналізовані згідно рекомендацій NCCN 2017 р., а також гістологічно підтверджена форма раку – протокова аденокарцинома ПЗ. З дослідження виключені хворі, що мали резектабельні випадки після проведення планового патоморфологічного дослідження. Пацієнти розділені на дві підгрупи: перша 44 пацієнти, яким ПДЕ доповнена венозною резекцією, друга – пацієнти які після планового патоморфологічного дослідження мали позитивний SMV край резекції. Всі хворі нашого дослідження на доопераційному етапі були обстежені на базі ДУ інституту ім. О. О. Шалімова, що включало інструментальні та лабораторні дослідження. Всі пацієнти дали добровільну інформовану згоду на обробку даних лікування.

## REFERENCES

1. Ausania F, Sanchez-Cabus S, Senra PD, Borin A, Ayuso JR, Bodenlle P, et al. Clinical impact of preoperative tumour contact with superior mesenteric-portal vein in patients with resectable pancreatic head cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery* [Internet]. 2021;406 (5): 1443–1452. Available from: doi:10.1007/s00423-020-02065-w.
2. Jiang D, Fan X, Li P, Zhou Y, Chen K, Li H, et al. Prediction scores of postoperative liver metastasis and long-term survival of pancreatic head cancer based on the distance between the mesenteric vessels and tumor, preoperative serum carbohydrate antigen 19–9 level, and lymph node metastasis rate. *Cancer Medicine* [Internet]. 2022; 12 (2): 1064–1078. Available from: doi:10.1002/cam4.4957.
3. Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. *Surg Today*. 2016; 46 (5): 583–592.
4. van SR, Kasumova GG, Tabatabaie O, Ng SC, van BR, Verheij J, et al. Pathological Margin Clearance and Survival After Pancreaticoduodenectomy in a US and European Pancreatic Center. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2018; 25 (6): 1760–1767. Available from: doi:10.1245/s10434-018-6467-9.
5. Schneider M, Strobel O, Hackert T, Büchler MW. Pancreatic resection for cancer—the Heidelberg technique. *Langenbeck's Archives of Surgery* [Internet]. 2019; 404 (8): 1017–1022. Available from: doi:10.1007/s00423-019-01839-1.
6. Prakash LR, Wang H, Zhao J, Nogueras-Gonzalez GM, Cloyd JM, Tzeng CD, et al. Significance of Cancer Cells at the Vein Edge in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma Following Pancreatectomy with Vein Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2019; 24 (2): 368–379. Available from: doi:10.1007/s11605-019-04126-y.
7. Bian Y, Jiang H, Ma C, Cao K, Fang X, Li J, et al. Performance of CT-based radiomics in diagnosis of superior mesenteric vein resection margin in patients with pancreatic head cancer. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2020; 45 (3): 759–773. Available from: doi:10.1007/s00261-019-02401-9.
8. Kopchak VM, Usenko AY, Kopchak KV. *Xirurgicheska anatomiya podzheludochnoy zhelezy*. Kiev: Izdatel'skij dom «Askaniya»; 2011.
9. Kopchak VM, Kostyliev MV, Pererva LO, Duvalko OV, Khanenko VV, Shevkolenko HH, et al. *Khirurgichne likuvanniakh khvorykh*

iz mistsevorozpovsiudzhennykh pukhlynamy pidshlunkovoi zalozy. Shpytalna khirurhiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka [Internet]. 2020; (1): 51–57. Available from: doi:10.11603/2414-4533.2020.1.10737.

10. Crippa S, Castillo CF, Lillemoe KD, He J, Qadan M, Gasparini G, et al. Implications of Perineural Invasion on Disease Recurrence and Survival After Pancreatectomy for Pancreatic Head Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgery* [Internet]. 2020; 276 (2): 378–385. Available from: doi:10.1097/sla.0000000000004464.

11. Park S, Jang S, Han JK, Kim H, Kwon W, Jang J, et al. Preoperative assessment of the resectability of pancreatic ductal adenocarcinoma on CT according to the NCCN Guidelines focusing on SMA/SMV branch invasion. *European Radiology* [Internet]. 2021; 31 (9): 6889–6897. Available from: doi:10.1007/s00330-021-07847-4.

12. Eline C. Soer, Caroline S. Verbeek. Pathology reporting of margin status in locally advanced pancreatic cancer: challenges and uncertainties *Gastrointest Oncol* 2021; 12 (5): 2512–2520.

13. Dusch N, Oldani M, Steffen T, Kitz J, Koenig U, Azizian A, et al. Intensified Histopathological Work-Up after Pancreatic Head Resection Reveals Relevant Prognostic Markers. *Digestion*

[Internet]. 2020; 102 (2): 265–273. Available from: doi:10.1159/000504648.

14. Lapshyn H, Bolm L, Kohler I, Werner M, Billmann FG, Bausch D, et al. Histopathological tumor invasion of the mesenterico-portal vein is characterized by aggressive biology and stromal fibroblast activation. *HPB* [Internet]. 2017; 19 (1): 67–74. Available from: doi:10.1016/j.hpb.2016.10.002.

15. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [Internet]. 2018; 20 (2): 69–84. Available from: doi:10.1038/s41580-018-0080-4.

16. Hong S, Jung D, Kiemen A, Gaida MM, Yoshizawa T, Braxton AM, et al. Three-dimensional visualization of cleared human pancreas cancer reveals that sustained epithelial-to-mesenchymal transition is not required for venous invasion. *Modern Pathology* [Internet]. 2020; 33 (4): 639–647. Available from: doi:10.1038/s41379-019-0409-3.

17. Kleive D, Labori KJ, Line P, Gladhaug IP, Verbeke CS. Pancreatoduodenectomy with venous resection for ductal adenocarcinoma rarely achieves complete (R0) resection. *HPB* [Internet]. 2020; 22 (1): 50–57. Available from: doi:10.1016/j.hpb.2019.05.005.

*Стаття надійшла до редакції 07.02.2023*



DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(56\).2023.8](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(56).2023.8)В. І. Русин<sup>1</sup>, Ф. М. Павук<sup>2</sup>, І. І. Ковальчук<sup>1</sup>, О. А. Носенко<sup>1</sup><sup>1</sup>Кафедра хірургічних хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
Ужгород, Україна<sup>2</sup>Кафедра онкології ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
Ужгород, УкраїнаV. I. Rusin<sup>1</sup>, F. M. Pavuk<sup>2</sup>, I. I. Kovalchuk<sup>1</sup>, O. A. Nosenko<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of surgery diseases «Uzhhorod National University»  
Uzhhorod, Ukraine<sup>2</sup>Department of oncology «Uzhhorod National University»  
Uzhhorod, Ukraine

## ДЕРМАТОПЛАСТИКА ПРИ ДЕКОМПЕНСОВАНИХ ФОРМАХ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ТА ПОСТТРОМБОТИЧНОГО СИНДРОМУ

### Dermatoplasty for decompensated forms of varicose veins and post-thrombotic syndrome

#### Реферат

**Мета роботи.** Для покращення результатів лікування декомпенсованої форми варикозної хвороби та посттромботичного синдрому з врахуванням ангіосомної теорії та використанням VAC та Маготт терапії реципієнтного ложа трофічної виразки оцінити різні способи дерматопластики в залежності від глибини та площі ураження.

**Матеріали та методи.** В хірургічній клініці КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР під нашим спостереженням знаходилося 174 пацієнти з хронічною венозною недостатністю (ХВН) в стадії лекомпенсації. За етіологією захворювання – 76 хворих на варикозну хворобу (ВХ) (I група), 98 пацієнтів з посттромботичним синдромом (ПТС) (II група), при цьому 27 хворих з ПТС мали трофічні виразки на обох нижніх кінцівках. При діаметрі трофічної виразки (ТВ) до 10 см у I групі хворих 42,1% мали глибину ураження II ст, а у хворих IIa групи глибина ураження III ст спостерігалася у 51,4% випадках В I групі (76) хворих очищення ТВ при допомозі VAC терапії виконано у 32 пацієнтів, маготт терапія – використана у 18 хворих.

**Результати досліджень.** Відторгнення (лізис) трансплантату спостерігався у 5(6,6%) хворих I групи, при цьому тільки у пацієнтів з дерматопластиккою марочним

#### Abstract

**Purpose of the study.** In order to improve the results of the treatment of the decompensated form of varicose veins and post-thrombotic syndrome, taking into account the angiosomal theory and using VAC and Magott therapy of the recipient wound of the trophic ulcer, evaluate different methods of dermatoplasty depending on the depth and area of the lesion.

**Materials and methods.** In the surgical clinic of the regional hospital named after A. Novak, 174 patients with chronic venous insufficiency (CVI) in the stage of lecompensation were under our observation. According to the etiology of the disease, there were 76 patients with varicose disease (VD) (group I), 98 patients with PTS (group II), while 27 patients with PTS had trophic ulcers on both lower extremities. With a trophic ulcer (TU) diameter of up to 10 cm in the I group of patients, 42,1% had the depth of the lesion of the IIst, and in the patients of the IIa group, the depth of the lesion was the IIIrd. was observed in 51,4% of cases. In the 1st group (76) patients, TU was cleaned with the help of VAC therapy in 32 patients, Magott therapy was used in 18 patients.  $TcpO_2$  was measured in the angiosomes of the anterior tibial artery (APA), posterior tibial artery (PTA), and peroneal artery (PA), as the corresponding arteries participate in the perfusion of the corresponding skin-muscle flaps

методом. Лізис трансплантату спостерігався у 4 (5,6%) хворих IIa групи, у двох при марочному способі і у двох при пересадці розщепленого трансплантату. У IIb групі (ураження обох кінцівок) частковий лізис пересаженного перфорованого розщепленого трансплантату спостерігався на трьох кінцівках (6%). При вільній пересадці комплексу тканин – ускладнень не спостерігали.

**Висновки.** Вільні клапти – це одиниці тканини, які можуть бути пересажені з донорської ділянки в реципієнтне ложе, зберігаючи при цьому своє кровопостачання. Шматки можуть бути класифіковані за типом кровопостачання, їх тканинним складом, способом пересадки або за орієнтацією судин. Концепція ангиосом та веносом пояснює кровопостачання реципієнтного ложа, необхідного для життєздатності клаптя.

**Ключові слова:** мікроциркуляція, трофічна виразка, варикозна хвороба, посттромбофлеботичний синдром, ангиосома, індекс регіонарної перфузії.

**Results.** Rejection (lysis) of the graft was observed in 5 (6,6%) patients of the 1st group, and only in patients with dermatoplasty using the vintage method. Graft lysis was observed in 4 (5,6%) patients of the IIa group, in two with the vintage method and in two with split graft transplantation. In the IIb group (both limbs affected), partial lysis of the transplanted perforated split graft was observed in three limbs (6%). No complications were observed when the tissue complex was transplanted freely.

**Conclusions.** Free flaps are units of tissue that can be transplanted from the donor site to the recipient wound while maintaining its blood supply. Pieces can be classified by the type of blood supply, their tissue composition, the method of transplantation, or the orientation of the vessels. The concept of angiosomes and venosomes explains the blood supply to the recipient wound necessary for the viability of the flap. Various monitoring methods are used to monitor patients after surgery, including assessment of physiological parameters and auxiliary methods (dopplerography, transcutaneous and epidermal oximetry). Factors affecting the viability of transplants after surgery include: thorough surgical intervention, adequate immobilization after surgery, prevention of infection, and adequate vascularization of the recipient wound.

**Keywords:** microcirculation, trophic ulcer, varicose disease, postthrombophlebotic syndrome, angiosome, regional perfusion index.

## ВСТУП

Хронічна венозна недостатність, причиною якої є посттромботичний синдром (ПТС) та варикозна хвороба (ВХ) нижніх кінцівок супроводжуються стійкими скаргами косметичного та функціонального характеру, у результаті чого суттєво знижується якість життя хворих.

За відсутністю лікарської допомоги така патологія ускладнюється поверхневими тромбофлебітами, інфекцією м'яких тканин і трофічними розладами з утворенням трофічних виразок [1–4].

Використання сучасних методів консервативного лікування дозволяє закрити 30–35% поверхневих венозних трофічних виразок без хірургічного лікування. Покази до операції виникають при активній, великій по площі та глибині виразки, резистентної до консервативної терапії протягом трьох і більше місяців [4–7]. Усі види хірургічних втручань які використовуються в цій категорії пацієнтів направлені на нормалізацію венозної гіпертензії та локальну дерматоластику. При ПТС ситуація дещо складніша, так як при консервативній терапії заживає тільки 7–8% трофічних виразок.

Для аутодермопластики трофічної виразки застосовують різні методики, у тому числі острівковий метод аутодермопластики, пластика цільним розщепленим і/або перфорованим шкірним клаптом, повношаровим шкірним трансплантатом. При цьому багато питань, що стосуються вибору методу дерматоластики, підготовки сприймаючого ложа, профілактики відторгнення трансплантату та профілактики рецидиву виразки остаточно не вирішено.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Для покращення результатів лікування декомпенсованої форми варикозної хвороби та посттромботичного синдрому з врахуванням ангиосомної теорії та використанням VAS та Маготт терапії реципієнтного ложа трофічної виразки оцінити різні способи дерматоластики в залежності від глибини та площі ураження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В хірургічній клініці КНП «ЗОКЛ» ЗОР ім. А. Новака під нашим спостереженням знаходилось 174 пацієнти з хронічною венозною

недостатністю (ХВН) в стадії лекомпенсації. За етіологією захворювання – 76 хворих на ВХ (І група), 98 пацієнтів з ПТС (ІІ група), при цьому 27 хворих з ПТС мали трофічні виразки на обох нижніх кінцівках.

Розмір трофічних виразок був більшим у другій групі хворих (табл. 1). При цьому у групі хворих з проявами глибокої венозної гіпертензії у більшій половині випадків діаметр трофічної виразки перевищував 10 см при третьому ступені

глибини ураження.

При діаметрі ТВ до 10 см у І групі хворих 42,1% мали глибину ураження ІІ ст., а у хворих ІІа групи глибина ураження ІІІ ст. спостерігалася у 51,4% випадках.

В І групі (76) хворих очищення трофічної виразки (ТВ) при допомозі VAC терапії виконано у 32 пацієнтів, маготт терапія – використана у 18 хворих (табл. 2).

Таблиця 1

Планіметрія ТВ в залежності від етіопатогенезу ХВН

Діаметр трофічної виразки (см)	І група (n = 76)	Глибина трофічної виразки	ІІа група (n = 68)	Глибина трофічної виразки	ІІб група (n = 3)
> 2 < 5 (10 см <sup>2</sup> )	26 (34,2%)	ІІ ст.	4 (5,8%)	ІІ ст.	-
> 5 < 10 (50 см <sup>2</sup> )	32 (42,1%)	ІІ ст.	29 (42,6%)	ІІ ст.	-
> 10 (100 см <sup>2</sup> )	18 (23,7%)	ІІІ ст.	35 (51,4%)	ІІІ ст.	-
	-	ІV ст.	-	ІV ст.	3 (100%)

Таблиця 2

Види аутодермопластики, кількість та використанні способи очищення трофічної виразки

І група n = 76 ВХ	Вид лікування	ІІ група n = 98 ПТС	
		а) одна кінцівка n = 71	б) дві кінцівки n = 27 × 2
26	Консервативне лікування	5	
	Очищення трофічної виразки		
18	Маготт терапія	50	54
32	VAC терапія	16	
32	Дерматоластика марочним методом (Янович Чайнський)	2	0
18	Пересадка розщепленого шкірного трансплантату	27	0
0	Пересадка розщепленого перфорованого шкірного трансплантату	36	54
0	Вільна пересадка комплексу тканин	1	0
5	Лізис клаптів	4	3

У другій групі (98) хворих, для очищення ТВ VAC терапія використана у 16 хворих, Маготт терапія у 77 хворих. З них у 27 на двох кінцівках (54). Консервативна терапія при невеликих поверхневих трофічних виразках до 10 см<sup>2</sup> використана у 26 хворих І групи та 5 хворих ІІ групи.

Дерматоластика марочним методом виконана у 32 хворих І групи та 2 пацієнтів ІІ групи. Пересадка розщепленого шкірного трансплантату використана у 18 хворих І групи та 27 пацієнтів ІІ групи. Пересадка розщепленого перфорованого шкірного трансплантату виконана у 63 хворих другої групи (усього 90 кінцівок). Вільна пересадка комплексу тканин виконана одному хворому ІІ групи пацієнтів.

Контрольовані показники життєздатності пересаженого клаптя:

1. Колір – бліда шкіра клаптя пов'язана з недостатньою перфузією, сплюснена шкіра асоціюється з венозним застоєм;

2. Температура – відхиленням температури свідчить про неадекватну перфузію. Холодніший у порівнянні з прилеглими до нього тканинами клапоть вказує на його гіперперфузію;

3. Укол голкою – відсутність крові інтерпритується як артеріальна недостатність, темно-синюшна кров є ознакою венозного застою;

4. Доплерографія – якщо клапоть розташований на судинній ніжці в них артеріальний приплив трифазний, тоді як венозний відтік монофазний;

5. Надшкірна оксиметрія – індикатором потенційної недостатності перфузії клаптя служить раптова зміна сатурації, а не її абсолютне значення;



6. Транскутанна оксиметрія – визначення транскутанної перфузії  $tcrO_2$  та  $tcrCO_2$  ангиосом які кровопостачають реципієнтне ложе.

$TcrO_2$  вимірювалась в ангиосомах передньої великогомілкової артерії (ПВГА), задньої вели-

когомілкової артерії (ЗВГА), малоогомілкової артерії (МГА), так як відповідні артерії приймають участь у перфузії відповідних шкірно-м'язових клаптів (рис. 1).

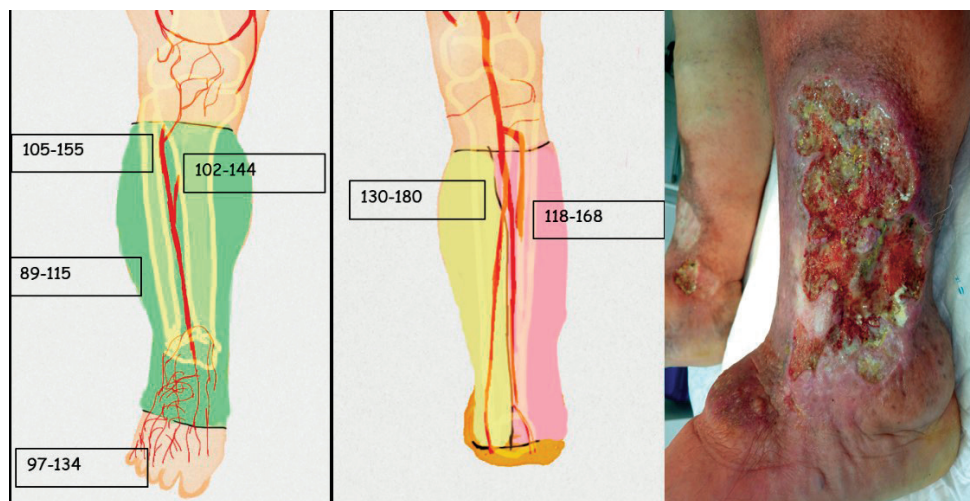


Рис. 1. Трофічні виразки медіальної, латеральної та задньої поверхні гомілок (ангіосоми ПВГА, ЗВГА та МГА)

Де за медіальний п'ятковий ангиосом, медіальну кісточку, медіальний підшовний та латеральний підшовний ангиосоми відповідає ЗВГА. За тильний ангиосом стопи та латеральну кісточку відповідає ПВГА. В кровопостачанні латерального п'яткового ангиосому та ангиосому передньої пронизної гілки малоогомілкової артерії в основному МГА.

Вивчення мікроциркуляції шкіри нижніх кінцівок проводили із урахуванням ангиосомного підходу на апараті TCM 400 Radiometer (Данія). Черезшкірний тиск кисню ( $tcrO_2$ ), вимірювали за допомогою електроду типу Clark, а вуглекислого газу ( $tcrCO_2$ ) вимірювали за допомогою вуглекислого електроду типу Severinhaus. Використовували комбінований транскутанний електрод тиску кисню та вуглекислого газу, який розміщувався дистально від манжетки. Електрод був прикріплений у ділянці шкіри тильної поверхні стопи клейкою стрічкою і окремо в басейнах ангиосом передньої великогомілкової артерії (ПВГА), задньої великогомілкової артерії (ЗВГА) та малоогомілкової артерії (МГА). Усі вимірювання проводили в умовах кімнатного повітря. Для отримання статистично значущих результатів замість абсолютної величини використовували відношення значення, отриманого в першій п'ястковій ділянці нижніх кінцівок до такого ж значення в грудній клітці. Стандартні значення оксигенації шкіри грудної клітки становлять 85 мм рт. ст. і 60 мм рт. ст. для міжпальцевої ділянки, і їх співвідношення називаються регіональним перфузійним індексом (РПІ). Подальший розрахунок індексу виконували відносно значень перфузії в досліджуваних

кровоносних судинах до перфузії в конкретній фізіологічній ділянці пацієнта (ліктьовий суглоб). Статистичну обробку та аналіз отриманих результатів виконували за допомогою програми Jamovi.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відторгнення (лізис) трансплантату спостерігався у 5 (6,6%) хворих I групи, при цьому тільки у пацієнтів з дерматопластиком марочним методом. Лізис трансплантату спостерігався у 4 (5,6%) хворих IIa групи, у двох при марочному способі і у двох при пересадці розщепленого трансплантату. У IIb групі (ураження обох кінцівок) частковий лізис пересадженого перфорованого розщепленого трансплантату спостерігався на трьох кінцівках (6%). При вільній пересадці комплексу тканин – ускладнень не спостерігали.

Шкірний трансплантат, на відміну від клаптя, не потребує судинної ніжки для збереження життєздатності. Товщина людської шкіри в межах тіла варіює в діапазоні 05–40 мм [8–10]. Шкіра повіки – одна з найтонших, шкіра голови та спини – найтовстіша. Саме тому при пересадці шкіри кількість дерми є змінною величиною. За визначенням, трансплантат – це тканина/орган, що видаляється з організму, повністю деваскуляризований і переноситься в іншу локалізацію [9, 11]. Шкірний трансплантат може бути також визначений як епідерміс та частина дерми, які повністю відокремлюють від своєї донорської ділянки та пересаджують у віддалену реципієнтну ложу.

При виборі клаптя хірург враховує розміри

та анатомічне розташування дефекту, товщину клаптя, довжину та орієнтацію ніжки, якщо це комплекс тканин, можливість подальших операцій, підсумковий косметичний результат, ускладнення в ділянці донорської ділянки, а також функціональні аспекти реконструкції. Основний критерій при класифікації шкірних трансплантатів – їх товщина. Трансплантат, який включає всю дерму та весь епідерміс, називають повношаровим шкірним трансплантатом. Якщо з епідермісом виділяють лише частину дерми, трансплантат називають розщепленим шкірним трансплантатом (РШТ). РШТ може бути тонким, середнім чи товстим.

Механічні дерматоми відкалібровані так, щоб виділяти шкіру певної товщини, яку вимірюють у тисячних дюймах (1/1000 дюймів) або в міліметрах, тому виділяють за наступною товщиною: тонка 0,020–0,025 мм, середня 0,030–0,036 мм та товста 0,046–0,056 мм. Найбільш зовнішній шар шкіри – епідерміс. Він може бути визначений як ороговіючий сквамозний шар, який безперервно оновлюється. Епідерміс складається з п'яти гістологічних шарів загальною товщиною 0,075–0,15 мм.

В епідермісі є чотири популяції клітин: кератиноцити, меланоцити, клітини Лангерганса та Меркеля. Кератиноцити, які відповідають за підтримання фізичного бар'єру від зовнішніх патогенів, становлять щонайменше 80% клітин епідермісу [12].

Розуміння фізіології шкірних трансплантатів необхідне, оскільки дозволяє хірургу ретельно підготувати реципієнтне ложе та фіксувати трансплантат після поміщення в нього. Перший крок до виділення будь-яких трансплантатів шкіри – підготовка для них реципієнтного ложа. Оскільки шкірний трансплантат не має внутрішнього кровопостачання, у післяопераційному періоді він кровопостачається виключно за рахунок реципієнтного ложа.

Тому слід визначати транскутанне напруження кисню відповідної ангіосоми в якій знаходиться ТВ з максимальним очищенням реципієнтного ложа до розово-червоних грануляцій, що досягається VAC або Маготт терапією (рис. 2).

Таким чином, адекватне реципієнтне ложе повинно мати добре розвинену судинну мережу, без некротичних тканин та патогенних агентів. При неналежній підготовці реципієнтного ложа станеться відторгнення трансплантата, що небажано як пацієнта, так і для хірурга. Нормальне загоєння трансплантату шкіри проходить у три етапи: просочування сироваткою крові, утворення анастомозів та реваскуляризація.

Відразу після виділення шкірний трансплантат втрачає своє кровопостачання. Для збереження життєздатності йому потрібно отримувати поживні речовини з реципієнтного ложа. Судинні анастомози не можуть утворитися миттєво, тому протягом перших 48 годин кисень та поживні речовини пасивно дифундують із реципієнтного ложа до трансплантату. Цей період називають фазою просочування сироваткою крові. Фібрин, на який перетворюється фібриноген, фіксує шкірний трансплантат у рані. Протягом цієї фази шкірні трансплантати збільшуються в масі приблизно на 40% в порівнянні з їх початковою масою в перші 24 год. Однак це збільшення становить лише 5% за 1 тиждень після пересадки [6, 10]. Важливу роль грає товщина транспланта, оскільки товстішим трансплантатам для життєздатності необхідний більший рівень дифузії поживних речовин. Найбільш невідповідні трансплантати при дерматопластиці за Янович-Чайнським.

Транскутанне напруження кисню виражена в ІРП в ангіосомах гомілки та стопи у наших пацієнтів було в межах норми (табл. 3). В той же час звертає на себе увагу зростання  $t\text{srCO}_2$  у хворих з ПТС ( $p < 0,0001$ ), що на наш погляд пов'язано з величиною та глибиною ТВ.

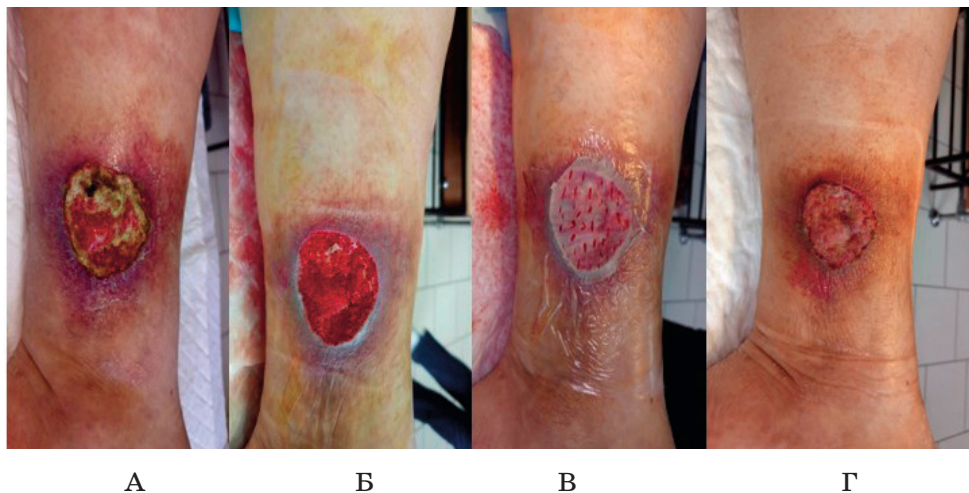


Рис. 2. Процес лікування ТВ: а) Загальний вигляд ТВ; б) ТВ після двох сеансів Маготт-терапії; в) ТВ після аутодермопластики перфорованим клаптем; г) ТВ через 14 днів після аутодермопластики

Показники мікроциркуляції у хворих із ТВ на фоні ХВН

Ангіосома	ВХ (n = 76)		ПТС (n = 98)	
	ІРП	tcpCO <sub>2</sub>	ІРП	tcpCO <sub>2</sub>
ПВГА	1,3 ± 0,08	41,1 ± 1,5	1,24 ± 0,10***	42,4 ± 1,2***
ЗВГА	1,48 ± 0,12	40,2 ± 1,4	1,42 ± 0,11**	41,8 ± 1,1***
МГА	1,5 ± 0,11	41,4 ± 1,4	1,38 ± 0,13***	43,4 ± 1,7***
Тильна поверхня стопи	1,2 ± 0,09	42,8 ± 1,7	1,0 ± 0,14***	47,4 ± 1,5***
Підощва	1,0 ± 0,10	43,4 ± 1,2	1,0 ± 0,12	46,3 ± 1,2***
Латеральна кісточка	1,1 ± 0,14	40,7 ± 1,5	1,0 ± 0,12***	43,4 ± 1,3***
Медіальна кісточка	0,98 ± 0,06	42,5 ± 1,3	0,9 ± 0,05***	44,5 ± 1,5***

Примітка: T – test \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$

Як видно з таблиці 3 при порівнянні двох груп хворих з ВХ та ПТС спостерігається статистично достовірною різниця між ІРП в ангіосомі тильної поверхні стопи та медіальній кісточці. При аналізі різниці напруження вуглекислого газу встановлену чітку достовірну різницю, а саме вищі показники tcpCO<sub>2</sub> у хворих з ПТС на відміну від хворих із ВХ ( $p < 0,0001$ ).

Накопичення рідини в просторі між реципієнтним ложем і трансплантатом, що називається серомою, також перешкоджає приживленню трансплантату. Поживні речовини повинні пройти через серому, щоб досягти трансплантату. Клінічно наявність сероми і/або гематоми означає відторгнення трансплантату. Крім того, під час цієї фази шкірний трансплантат повинен бути захищений від зовнішніх травм, оскільки будь-яке зміщення може поставити під загрозу результат пересадки. Друга фаза загоєння шкірних трансплантатів – утворення анастомозів – починається через 48 год. і закінчується через 5 діб після операції.

Назва фази (від англ. inosculation – анастомоз, співгирло) походить від латинських слів in і osculare, що може бути перекладено як «об'єднатися через малий отвір». Спочатку вважали, що капіляри в базальній мембрані перебудовуються і з'єднуються зі шкірним трансплантатом, проте насправді процес виявився складнішим. Він включає анастомозування, неоваскуляризацію та проліферацію ендотеліальних клітин [7]. Ця фаза – початок процесу досягнення «нормального» кровообігу в трансплантаті, оскільки створюється його судинна підтримка. Клінічно трансплантат виглядає застійним і набряклим. Під час цієї фази трансплантат, як і раніше, нестабільний і повинен бути захищений пов'язкою. Будь-яка травма, особливо зсув трансплантата, порушує дуже тонку капілярну мережу, що утворюється для його реваскуляризації.

Заключна фаза загоєння шкірного трансплантату – реваскуляризація, під час якої судинні анастомози формують судини, що приносять і

відводять, кров а також лімфатичний відтік.

Набряковий зовнішній вигляд зникає і замінюється більш природною текстурою та кольором. У цю фазу дозрівання також відбувається скорочення та ремоделювання навколишніх тканин. Для завершення цієї фази потрібно принаймні 1 рік. Тривалість скорочення трансплантата залежить від його товщини. Скорочення шкірних трансплантатів має два види: негайне скорочення після виділення (первинне скорочення) та відстрочене скорочення після дозрівання (вторинне скорочення). Чим тонший трансплантат, тим слабше його скорочення відразу після виділення; повношаровий шкірний трансплантат (ПШТ) скорочується найсильніше. Однак під час фази дозрівання тонші трансплантати скорочуються сильніше, а ПШТ скорочуються найслабше.

Як зазначено раніше, для збереження життєздатності необхідно трансплантати захищати від зовнішнього впливу. Оскільки важливу роль відіграє контакт трансплантату з рановим ложем, особливо у фазі просочування сироваткою крові, типова пов'язка має забезпечувати певний рівень тиску на шкірний трансплантат. Якщо ранове ложе не плоске, для підтримки тісного контакту та запобігання утворенню сероми або гематоми трансплантат повинен бути прикріплений до нього швами або скобами. Відсутність відповідного контакту між трансплантатом та реципієнтним ложем часто призводить до відторгнення останнього. Класична пов'язка на шкірний трансплантат – ватно-марлева подушка. Це простий спосіб підтримки тісного контакту між трансплантатом та реципієнтним ложем, а також захисту його від травм, насамперед від сил усунення.

Питання закриття великих по площі трофічних виразок вирішується через розширення трансплантату. Цей процес призводить до створення перфорованого шкірного трансплантата з різними осередками. Наприклад, комірки із співвідношенням перфорацій і шкіри, ним 1,5 : 1,



дозволяють розтягнути первісний трансплантат в 1,5 рази. Можна зробити комірки із співвідношенням вікон та шкіри до 9 : 1. Перфорований трансплантат із вищим співвідношенням дозволяє закрити максимальну площу, проте в ньому залишатимуться великі відкриті ділянки.

Компромід між отриманням естетичного результату та здійсненням дренажної функції – формування перфорованого трансплантату без розтягування. До формування небажаного зовнішнього вигляду призводить загоєння відкритих ділянок вторинним натягом, але використання нерозтягнутого перфорованого трансплантату буде запобігати накопиченню рідини при мінімальному рубцювання шкіри.

Останнім часом для захисту шкірних трансплантатів використовують пов'язки, що утворюють негативний тиск. За допомогою негативного тиску вони забезпечують адекватний контакт між трансплантатом та реципієнтним ложем, захищають трансплантат від пошкоджень та створюють відтік зайвої рідини. Задля більшої життєздатності трансплантата достатня величина негативного тиску, зазвичай, становить 75 мм рт. ст. На жаль, цей перев'язувальний матеріал є більш дорогим, він може бути використаний не у всіх областях тіла, і пацієнт повинен носити з собою насосний пристрій. VAC терапія при дерматопластиці нами успішно використана у 7 хворих I групи та 19 хворих IIa групи, відторгнення трансплантату не спостерігали.

Тривалість періоду накладення пов'язок на трансплантат на шкірі після операції обумовлена процесом його загоєння. Як зазначено раніше, перші 5 діб мають вирішальне значення для приживлення трансплантату. Пов'язки зазвичай знімають через 5 діб. Після зняття первісної пов'язки трансплантат, як і раніше, потребує захисту, оскільки його все ще легко пошкодити, особливо за наявності сил зміщення або тертя. Тривалість процесу дозрівання у різних пацієнтів варіює і для його оцінки необхідно проводити клінічне обстеження. Слід зазначити, що деякі лікарі не чекають на 5 діб. Вони вважають за краще знімати пов'язку раніше і оцінювати накопичення рідини, положення трансплантату та наявність будь-яких інших проблем. Якщо дренувати накопичену рідину або виправити положення трансплантата в досить ранні терміни, його приживлення все ще можливе.

На жаль, приживлення шкірного трансплантата може бути частковим, у результаті з'являється область, де трансплантат не прикріплений до реципієнтного ложа. На ці ділянки може бути зроблена повторна пересадка або вони гояться вторинним натягом. Пересадка шкірних трансплантатів потребує ретельного виділення, належного розміщення та правильного перев'язування.

До відторгнення шкірного трансплантата

можуть призвести різні причини, одна з яких – порушення техніки пересадки. До них відносять:

- виділення надто товстого трансплантату шкіри;
- розміщення трансплантата у реципієнтному ложі епідермальною стороною (а не дермальною);
- неналежне розміщення трансплантата у реципієнтному ложі, що призводить до його зміщення або відсутності тісного контакту;
- неадекватне застосування пов'язок, коли трансплантат не захищений належним чином від сил тертя чи усунення. Лише ретельне виконання операції може забезпечити життєздатність шкірного трансплантата.

Друга причина відторгнення шкірного трансплантата – скупчення рідини між ним і реципієнтним ложем. Скупчення рідини призводить до порушення процесу просочування трансплантату сироваткою крові та викликає його відторгнення. Сероми або гематоми утворюються з реципієнтного ложа, тому необхідно його ретельно підготувати. Адекватний гемостаз запобігає утворенню гематом, а дренажні отвори в шкірному трансплантаті перешкоджають утворенню сероми. Дренажні отвори у шкірному трансплантаті створюють у різний спосіб. При перфорації через осередки сітчастого трансплантата відбувається відтік будь-якої рідини. Однак дренаж може бути здійснений шляхом створення отворів або надрізів у шкірному трансплантаті.

Інфекція, як бактеріальна, і грибова, може стати ще однією причиною відторгнення шкірного трансплантата. Як правило, наявність більш ніж 105 мікроорганізмів на 1 г тканини призводить до відторгнення трансплантату. Виняток становить стрептококова інфекція, при якій відторгнення трансплантату спостерігають за наявності менше 105 мікроорганізмів на 1 г тканини [10]. При розвитку інфекції між трансплантатом та ложем може накопичуватися гній, що перешкоджає ре-васкуляризації (табл. 4).

За наявності стрептокока ферменти, що секретируються мікроорганізмами, руйнують фібриновий шар між трансплантатом та ложем. Трансплантація шкіри без належної антибактеріальної терапії призведе до відторгнення трансплантату.

Відторгнення трансплантату спостерігалось в I групі у 5 хворих і в основному було пов'язано з порушенням техніки пересадки. Не однакові по товщині клапті, зміщення останніх. У IIa групі хворих технічні причини відторгнення були у двох пацієнтів, у одного причиною стала інфекція в реципієнтному ложі, ще в одному випадку – лімforeя під клаптом. В IIb групі хворих спостерігали відторгнення в одному випадку технічна причина – зміщення клаптя, ще в одному випадку – інфекція, а в іншому – лімforeя.

I, нарешті, наявність реципієнтного ложа з недостатнім кровопостачанням, яке може забезпечити

трансплантат поживними речовинами, призводить до його відторгнення. Приклади факторів, які можуть призвести до порушення кровообігу в реципієнтному ложі, є венозний застій, артеріальна недостатність та лімфедема. Ці моменти були нами виключені за рахунок даних внутрішньошкірної перфузії кисню відповідних

ангіосом зони трофічної виразки, ще до аутодермопластики. Відторгнення шкірного трансплантата можна спостерігати за кілька місяців після пересадки.

Вибір способу дерматопластики в основному залежить від площі ТВ та глибини ураження (рис. 3).

Таблиця 4

Причини відторгнення (лізису) трансплантату

Причина відторгнення	Кількість		
	I n = 50	IIa n = 66	IIb n = 54
Порушення техніки пересадки	5	2	1
Скопичення рідини між лоскутом і реципієнтним ложем	-	0	-
Інфекція	0	1	1
Реципієнтне ложе з недостатнім кровопостачанням:	-	-	-
а) артеріальна	-	-	-
б) венозна недостатність	-	-	-
в) лімфедема	-	1	1
Всього	5 (10%)	4 (6,1%)	3 (5,5%)

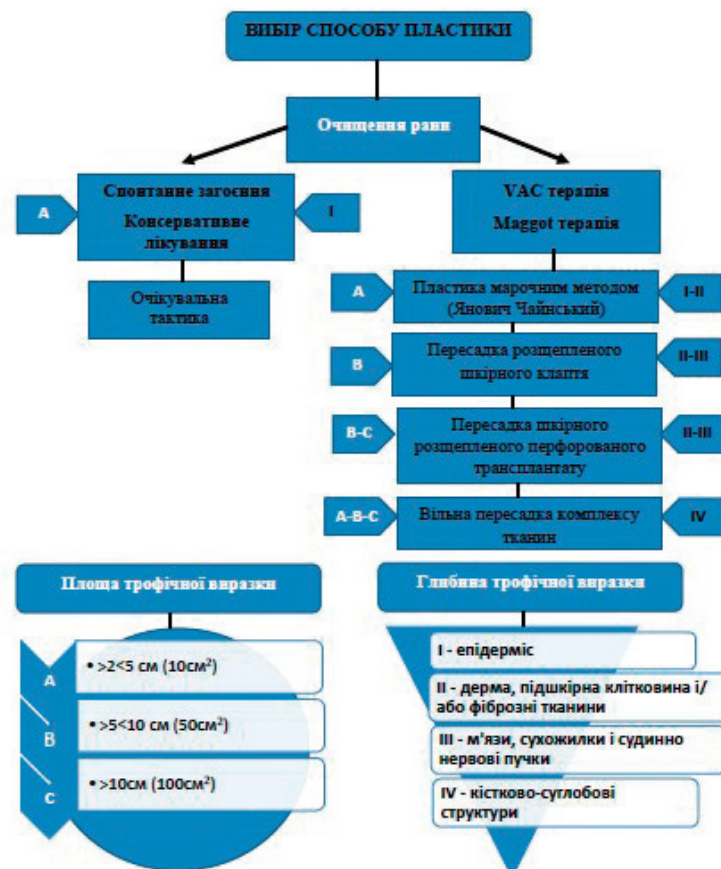


Рис. 3. Алгоритм лікування трофічної виразки у хворих на ХВН в стадії декомпенсації в залежності від глибини та площі ТВ

При малих виразках до 10 см<sup>2</sup> з ураженням тільки епідермісом проводиться консервативне лікування яке призводить до спонтанного загоєння. При II ступені глибини ураження, можлива аутодермопластика марочним методом. При площі ураження до 50 см<sup>2</sup> та II–III ст. глибини ураження – пересадка розщепленим шкірним клаптем. При площі ураження більше 100 см<sup>2</sup> – пересадка шкірного розщепленого перфорованого трансплантату. При IV ст. глибини ураження, не залежно від площі ТВ потрібна вільна пересадка комплексу тканин.

### ВИСНОВКИ

1. Вільні клапті – це одиниці тканини, які можуть бути пересажені з донорської ділянки в реципієнтне ложе, зберігаючи при цьому своє

кровопостачання. Шматки можуть бути класифіковані за типом кровопостачання, їх тканинним складом, способом пересадки або за орієнтацією судин.

2. Концепція ангиосом та веносом пояснює кровопостачання реципієнтного ложа, необхідного для життєздатності клаптя. Для спостереження пацієнтів після операції використовують різні методи моніторингу, у тому числі оцінку фізіологічних параметрів та допоміжні методи (доплерографія, транскутанна та надшкірна оксиметрія).

3. До факторів, що впливають на життєздатність трансплантатів після операції, відносять: ретельне виконання оперативного втручання, достатню іммобілізацію після операції, профілактику інфікування та наявність адекватної васкуляризації реципієнтного ложа.

### REFERENCES

1. Jindal R, Dekiwadia DB, Krishna PR, Khanna AK, Patel MD, Padaria S, Varghese R. Evidence-based clinical practice points for the management of venous ulcers. *Indian Journal of Surgery*. 2018 Apr; 80: 171–82.

2. Bernatchez SF, Eysaman-Walker J, Weir D. Venous leg ulcers: a review of published assessment and treatment algorithms. *Advances in Wound Care*. 2022 Jan 1; 11 (1): 28–41.

3. Porembskaya OY. Microcirculatory disorders in chronic venous diseases and fundamentals of their systemic pharmacological correction. Combination of May-Thurner syndrome and pelvic congestion syndrome: terra incognita. 2021; 28 (3): 128–34.

4. Roszinski S. Transcutaneous pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> measurements. In *Bioengineering of the skin: Methods and instrumentation 2020 Jul 24* (pp. 95–103). CRC Press.

5. Barros, B.S., Kakkos, S.K., De Maeseneer, M. and Nicolaidis, A.N., 2019. Chronic venous disease: from symptoms to microcirculation. *Int Angiol*, 38 (3), pp. 211–218.

6. Wang C, Schwaizberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Archives of Surgery*. 2003 Mar 1; 138 (3): 272–9.

7. Silva H, Ferreira HA, da Silva HP, Monteiro Rodrigues L. The venoarteriolar reflex significantly reduces contralateral perfusion as

part of the lower limb circulatory homeostasis in vivo. *Frontiers in physiology*. 2018 Aug 17; 9: 1123.

8. Andreozzi GM. Dynamic measurement and functional assessment of tcpO<sub>2</sub> and tcpCO<sub>2</sub> in peripheral arterial disease. *Journal of Cardiovascular Diagnosis and Procedures*. 1996 Jan 1; 13 (2): 155–64.

9. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel plus*. 2021; 5.

10. Liakhovskiy VI, Riabushko RM, Sydorenko AV. Surgical treatment of complicated forms of chronic venous insufficiency in lower limbs. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2020 Dec 30; 20 (4): 209–15. DOI: 10.31718/2077-1096.20.4.209.

11. Finlayson K, Wu ML, Edwards HE. Identifying risk factors and protective factors for venous leg ulcer recurrence using a theoretical approach: a longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. 2015 Jun; 52 (6): 1042–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.02.016>.

12. Carradice D, Samuel N, Wallace T, Mazari FAK, Hatfield J, Chetter I. Comparing the treatment response of great saphenous and small saphenous vein incompetence following surgery and endovenous laser ablation: a retrospective cohort study. *Phlebology*. 2012 Aug 03; 27 (3): 128–34. DOI: <https://doi.org/10.1258%2Fphleb.2011.011014>.

*Стаття надійшла до редакції 10.02.2023*



DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.9)М. О. Чиж<sup>1</sup>, І. В. Кошурба<sup>1,2</sup>, М. М. Марченко<sup>3</sup>, Ф. В. Гладких<sup>1,4</sup>, І. В. Белочкіна<sup>1</sup><sup>1</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України  
Харків, Україна<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр»  
Чернівці, Україна<sup>3</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича  
Чернівці, Україна<sup>4</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії  
медичних наук України»

Харків, Україна

M. O. Chyzh<sup>1</sup>, I. V. Koshurba<sup>1,2</sup>, M. M. Marchenko<sup>3</sup>, F. V. Hladkykh<sup>1,4</sup>, I. V. Belochkina<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine  
Kharkiv, Ukraine<sup>2</sup>Municipal non-commercial enterprise «Chernivetsk Regional Perinatal Center»  
Chernivtsi, Ukraine<sup>3</sup>Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University  
Chernivtsi, Ukraine<sup>4</sup>State institution «Institute of Medical Radiology and Oncology named after C.P. Grigoriev of the National  
Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
Kharkiv, Ukraine

## ГЕНДЕРНИЙ ДЕТЕРМІНІЗМ ВПЛИВУ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА ГЕПАТОТРОПНІ ЕФЕКТИ ЕЗОМЕПРАЗОЛУ, КЛАРИТРОМІЦИНУ ТА МЕТРОНІДАЗОЛУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

Gender determinism of the effect of placenta cryoextract  
on the hepatotropic effects of esomeprazole,  
clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage

### Реферат

Сучасні схеми ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* містять препарати вісмуту, інгібітори протонної помпи та комбінацію 2–3 антибактеріальних препаратів. Безконтрольне використання антибактеріальних засобів у складі ерадикаційних схем, збільшує ризик розвитку їх небажаних лікарських реакцій, зокрема – гепатотоксичності. У якості засобу з потенційно гепатозахисною активністю нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти.

**Мета роботи.** Охарактеризувати гендерні аспекти гепатотропної дії кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому гепатиті з фоновим етанол-індукованим цирозом та ураженні печінки протипроліферативними засобами.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведені на 112 самцях та самицях щурів.

### Abstract

Current regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection include bismuth drugs, proton pump inhibitors, and a combination of 2–3 antibacterial drugs. Uncontrolled use of antibacterial agents as part of eradication schemes increases the risk of developing their unwanted drug reactions, in particular, hepatotoxicity. As a means with potentially hepatoprotective activity, our attention was drawn to placental cryoextract.

**Purpose of the study.** To characterize the gender aspects of the hepatotropic action of placenta cryoextract in tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced cirrhosis and liver damage by antiulcer agents.

**Materials and methods.** Research was conducted on 112 male and female rats. Tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced liver

*Тетрахлорметановий гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки відтворювали шляхом введення олійного розчину  $CCl_4$  в комбінації з 5,0% розчином етанолу впродовж 45 днів. Модуляцію вмісту статевих гормонів досягали хірургічною оварі- або тестектомією.*

**Результати та обговорення.** Введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки у тварин без зміни гормонального статусу призвело до статистично вірогідно ( $p = 0,01$ ) більшого на 27,6% підвищення рівня білірубину у гомогенатах тканин печінки у щурів-самиць ( $78,7 \pm 4,5$  ммоль/л) ніж у самців. Найбільше зниження вмісту білірубину (41,7%,  $p < 0,001$ ) при застосуванні кріоекстракту плаценти відзначене у кастрованих щурів-самиць зі змодельованим тетрахлорметановим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким вводили противиразкові засоби.

**Висновки.** Введення кріоекстракту плаценти чинить виразну гепатозахисну дію у тварин обох статей. У щурів-самців без зміни гормонального статусу зі змодельованим ураженням печінки та введенням противиразкових препаратів терапія кріоекстрактом плаценти була ефективнішою ніж у щурів-самиць, на що вказувало більше у 1,6 рази зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки щурів-самців (43,1%,  $p < 0,001$ ) ніж у самиць (27,4%,  $p < 0,01$ ).

**Ключові слова:** кріоекстракт плаценти, гепатит, білірубін, гомогенати печінки.

*cirrhosis was reproduced by injecting an oil solution of  $CCl_4$  in combination with a 5,0% ethanol solution for 45 days. Modulation of the content of sex hormones was achieved by surgical ovariectomy or testectomy.*

**Results and discussion.** Administration of esomeprazole, clarithromycin, and metronidazole in chronic liver damage in animals without changes in hormonal status led to a statistically significant ( $p = 0,01$ ) 27,6% increase in the level of bilirubin in homogenates of liver tissues in female rats ( $78,7 \pm 4,5$  mmol/l) than in males. The greatest decrease in the content of bilirubin (41,7%,  $p < 0,001$ ) with the use of cryoextract of the placenta was noted in castrated female rats with simulated tetrachlormethone hepatitis with background ethanol-induced cirrhosis of the liver, which were injected with antiulcer agents.

**Conclusions.** Administration of cryoextract of the placenta has a pronounced hepatoprotective effect in animals of both sexes. In male rats with no change in hormonal status with simulated liver injury and the administration of antiulcer drugs, placenta cryoextract therapy was more effective than in female rats, as indicated by a more than 1,6-fold decrease in the content of bilirubin in the liver homogenates of male rats (43,1%,  $p < 0,001$ ) than in females (27,4%,  $p < 0,01$ ).

**Keywords:** placenta cryoextract, hepatitis, bilirubin, liver homogenates

## ВСТУП

Виразкова хвороба (ВХ) належить до найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту у всьому світі на яке страждають 7–10% дорослого населення. *Helicobacter pylori* – грамнегативна бактерія, яка за рахунок своєї уреазної активності (теорія «аміачно-лужного пошкодження» проф. Авраменка А.О.) здатна нейтралізувати хлористоводневу кислоту та контамінувати у слизову оболонку шлунка [1, 2].

На сьогоднішній день ерадикація інфекції *Helicobacter pylori* є основним патогенетичним лікуванням ВХ та хронічного атрофічного гастриту [5]. Міжнародно визнані підходи до діагностики та засади фармакотерапії ВХ оновлюються кожні 5 років, що знаходить своє відображення у положеннях Маастрихтського консенсусу (Маастрихт-I (1996 р.), Маастрихт-II (2000 р.) Маастрихт-III (2005 р.), Маастрихт-IV (2016 р.), Маастрихт-V (2022 р.)). Сучасні схеми антихелікобактерної терапії містять препарати вісмуту, інгібітори протонної помпи (ІПП) та комбінацію 2–3 антибактеріальних препаратів з переліку: амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол, тетрациклін, левофлоксацин, рифабутин

або фуразолідон [3, 4, 5]. Така варіативність схем лікування хелікобактеріозу обґрунтована прогресуючою антибіотикорезистентністю *Helicobacter pylori*, особливо до кларитроміцину та метронідазолу [4, 5].

Окрім зростаючої антибіотикорезистентності *Helicobacter pylori*, безконтрольне застосування антибактеріальних засобів, особливо у високих дозах у складі ерадикаційних схем, збільшує ризик розвитку їх дозозалежних та/або дозонезалежних небажаних лікарських реакцій, а також власних взаємодій. Одним з найпоширеніших побічних ефектів антихелікобактерних антибактеріальних засобів є гепатотоксичність [3, 5].

Так, добре відомо, що кларитроміцин є сильним інгібітором цитохрому СYP3A4 та може викликати холестатичний гепатит [6]. Не менш гепатотоксичним є й метронідазол – протипротозойний та протимікробний препарат, який було найпершим запропоновано у якості антихелікобактерного засобу ще у 1989 р. В основі механізму гепатотоксичності метронідазолу є інгібування СYP 2C9 фази I метаболізму [7]. Зважаючи на участь системи цитохрому у розвитку гепатотропних ефектів антихелікобактерних антибактеріальних засобів та літературні відомості

щодо статевого диморфізму активності системи цитохрому особливу увагу привертає вивчення ефективності сучасних гепатопротекторів крізь призму гендерного детермінізму [7].

У якості засобу з потенційно гепатозахисною активністю, який володіє доведеною гастропротекторною дією нашу увагу привернув кріоконсервованний екстракт плаценти (КЕП) [8, 9, 10, 11]. КЕП отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України). Як відомо, плацента є природним «депо» та продуцентом широкого спектру біологічно активних речовин, які забезпечують розвиток плоду [12, 13, 14].

### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Охарактеризувати гендерні аспекти гепатотропної дії кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому ( $\text{CCl}_4$ ) гепатиті з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки та ураженні печінки противиражковими засобами за рівнем білірубину.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Рандомізація тварин. Гепатотропні ефекти КЕП та трикомпонентної противиражкової терапії вивчали за різного вмісту статевих гормонів на 112 самцях та самицях щурів масою 200–220 г, розбитих на 4 групи по 28 тварин кожна:

група I – інтактні щури;

група II (контроль) – щури з модельною патологією (хронічним  $\text{CCl}_4$ -індукований гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки);

група III – щури зі змодельованим  $\text{CCl}_4$ -індукованим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким щоденно нарізно впродовж 7 днів внутрішньошлунково (в/ш) вводили езомепразол (50 мг/кг), кларитроміцин (91 мг/кг) та метронідазол (91 мг/кг) (далі – Е/К/М) [15, 16];

група IV – щури зі змодельованим  $\text{CCl}_4$ -індукованим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким щоденно нарізно впродовж 7 днів в/ш вводили Е/К/М за аналогічною схемою та з 3 по 7 день введення противиражкових засобів (5 введень) вводили КЕП (0,16 мг/кг, внутрішньом'язово (в/м)).

Тварин виводили з експерименту через 24 год після останнього введення КЕП.

Кожна група мала 4 підгрупи по 7 тварин кожна.

підгрупа а) – хібнооперовані щури обох статей, яким проводили замісну гормонотерапію (надлишкову);

підгрупа б) – хібнооперовані щури обох статей без зміни гормонального статусу (група порівняння);

підгрупа в) – щури обох статей, яким виконано тестектомія або оваріектомія;

підгрупа г) – щури обох статей, яким після гонадектомії проведено замісну гормонотерапію.

Моделювання експериментальної патології. Хронічний  $\text{CCl}_4$ -індукований гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки (далі – ЕТХМ) відтворювали шляхом в/шл введення 50,0% олійного розчину  $\text{CCl}_4$  у дозі 8 мл/кг маси тіла тварини двічі на тиждень в комбінації з 5,0% розчином етанолу для пиття впродовж 45 днів [17].

Модуляцію вмісту статевих гормонів досягали хірургічною оварі- або тестектомією у самиць та самців щурів відповідно загальноприйнятих методик [15, 18]. Дослідження проводились через 21 день після гонадектомії [15, 19]. Некастрованим тваринам груп порівняння виконували розтин передньої черевної стінки та ушивання рани (хібнооперовані тварини). Замісну та надлишкову гормонотерапію проводили впродовж 14 днів у самців – підшкірним (п/ш) введенням тестостерону пропіонату в дозі 1 мг/кг 1 р/д, а у самиць – в/шл введенням естрадіолу гемігідрату в дозі 150 мг/кг [20, 21].

КЕП отримано у ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН України, Національної академії медичних наук та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти».

Біохімічні методики дослідження. Для отримання гомогенату печінку перфузували холодним (+ 4°C) ізотонічним розчином  $\text{KCl}$  та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину при співвідношенні 1:10 (маса/об'єм: наважка 250 мг + 2,25 мл 1,15% розчину  $\text{KCl}$ ), отримуючи 10,0% гомогенат.

Вміст загального білірубину визначали спектрофотометрично за реакцією діазофенілсульфонової кислоти з білірубіном. При внесенні кофейнового реактиву непрямий білірубін переходить в розчинний стан та з сумішшю діазореактивів дає рожево-фіолетове забарвлення. За інтенсивністю забарвлення визначали концентрацію загального білірубину. Інтенсивність забарвлення визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі  $\lambda = 500\text{--}560$  нм [22, 23].

Біоетичні аспекти дослідження. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог Good Laboratory Practice, відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист



тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 3 січня 2022 р. витяг з Протоколу № 5 від 22 листопада 2022 р.).

Статистична обробка одержаних результатів. Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk test). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0% ( $p < 0,05$ ), вище 99,0% ( $p < 0,01$ ), вище 99,5% ( $p < 0,005$ ) та вище 99,9% ( $p < 0,001$ ) та робили висновок про ймовірність похибки [24].

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ » ( $M \pm SE$ ), де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або  $M$  (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді  $Me$  [LQ; UQ], де  $Me$  – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квантиля (upper quartile – UQ) [24].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр, керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що у тварин без зміни гормонального статусу на тлі розвитку ЕТХМ та введення Е/К/М відмічався статистично вірогідно ( $p = 0,01$ ) вищий на 27,6% рівень білірубину

у гомогенатах тканин печінки щурів-самиць ніж у самців та становив  $78,7 \pm 4,5$  ммоль/л (табл. 1). Ці дані вказують на виразнішу функціональну недостатність печінки у самиць порівняно з самцями при розвитку ЕТХМ, що узгоджується з даними літератури щодо гендерних розбіжностей у клінічних проявах гепатиту та цирозу печінки у хворих [25, 26, 27].

На тлі введення естрадіолу гемігідрату в дозі 150 мг/кг (група «надлишкової» гормонотерапії) самицям з ЕТХМ та введення Е/К/М встановлено статистично вірогідне ( $p = 0,01$ ) зниження рівня білірубину у гомогенатах печінки на 18,7% відносно показників щурів-самиць без зміни гормонального статусу та становив відповідно  $64,0 \pm 2,4$  ммоль/л (табл. 1). Встановлені гепатопротективні властивості жіночих статевих гормонів можуть бути пов'язані із їх здатністю стимулювати регенерацію печінки [28, 29]. Добре відомо, що печінка володіє унікальною здатністю до регенерації, яка полягає у відновленні архітектури та маси органу за відносно короткий проміжок часу, навіть коли велика частина органу зруйнована [30]. Під регенерацією розуміють комплекс жорстко регульованих фізіологічних процесів правильної проліферації гепатоцитів, непаренхіматозних клітин і відновлення порушених функцій органу після його пошкодження [31, 32, 33]. Фаза проліферації сприяє переходу клітин з G1 фази у S фази, що забезпечується роботою основних та допоміжних мітогенів, до числа яких належать естрогени, які здатні стимулювати регенерацію печінки через взаємодію з естрогеновими рецепторами [34, 35, 36].

Варто відзначити, що «надлишкова гормонотерапія» тестостерону пропіонатом у самців призвела до протилежних змін з боку функціональної активності печінки при ЕТХМ та введенні Е/К/М – рівень білірубину в гомогенатах печінки зріс на 9,6% ( $p = 0,09$ ).

Загальна оцінка впливу рівня гормональної забезпеченості у щурів-самців на гепатотоксичність противиразкової терапії на тлі ЕТХМ показала, що найвищий рівень білірубину в гомогенатах печінки відмічено у кастрованих щурів-самців –  $51,6 \pm 4,9$  (95% ДІ: 41,9–61,2) ммоль/л, а найвищий рівень білірубину, і, відповідно, найбільші розлади у функціональній спроможності – у щурів-самців, яким проводили надлишкову гормонотерапію тестостерону пропіонатом (табл. 1).

Оцінка впливу естрогенної забезпеченості у щурів-самиць показала, що найвиразніші ознаки гепатотоксичної дії Е/К/М на тлі ЕТХМ відмічені у кастрованих щурів-самиць – рівень білірубину в гомогенатах печінки становив  $86,3 \pm 4,3$  (95% ДІ: 77,0–95,5) ммоль/л, що узгоджувалось з вказаними вище даними про гепатозахисну дію жіночих статевих гормонів.

Таблиця 1

Вплив КЕП та Е/К/М на вміст білірубіну в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрагорметанового ураження печінки у самців і самиць щурів, ммоль/л ( $M \pm m$  (95% ДІ) або Me [LQ; UQ],  $n=112$ )

Досліджуваний показник, одиниці вимір.	n	Самиці				Самиці			
		I група		II група		III група		IV група	
		ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М
	7	7	7	7	7	7	7	7	
Без зміни гормонального статусу	а	61,7 ± 2,71 (95% ДІ: 56,4–67,0)	35,1 ± 5,10 (95% ДІ: 25,2–45,1)	78,7 ± 4,51 (95% ДІ: 69,9–57,6)	57,1 ± 3,13 (95% ДІ: 51,0–63,3)				
			$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-4} = 0,29$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$				
Гормонотерапія	б	67,6 ± 1,76 (95% ДІ: 64,2–71,0)	41,6 ± 4,72 (95% ДІ: 32,3–50,8)	64,0 ± 2,38 (95% ДІ: 59,3–68,7)	60,1 ± 3,17 (95% ДІ: 53,9–66,3)				
		$p_{a-b} = 0,09$	$p_{a-b} = 0,37$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{a-b} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,25$ $p_{2-3} < 0,01$	$p_{a-b} = 0,51$ $p_{1-4} = 0,06$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,35$				
Гонадектомія з замісною гормонотерапією	в	60,0 [55,0; 67,5]	30,0 [27,0; 38,5]	82,0 [80,0; 74,5]	55,0 [50,5; 60,0]				
		$p_{a-b} = 0,72$ $p_{b-b} = 0,13$	$p_{a-b} = 0,72$ $p_{1-2} < 0,01$	$p_{a-b} = 0,33$ $p_{6-b} < 0,001$	$p_{a-b} = 0,49$ $p_{6-b} = 0,22$				
Гонадектомія	г	51,6 ± 4,92 (95% ДІ: 41,9–61,2)	31,1 ± 3,59 (95% ДІ: 24,1–38,2)	86,3 ± 4,27 (95% ДІ: 77,0–95,5)	50,3 ± 6,41 (95% ДІ: 37,7–62,9)				
		$p_{a-b} = 0,10$ $p_{6-b} < 0,01$ $p_{b-b} = 0,23$	$p_{a-b} = 0,53$ $p_{6-b} = 0,10$ $p_{b-b} = 0,78$	$p_{a-b} = 0,14$ $p_{6-b} < 0,01$ $p_{b-b} = 0,30$	$p_{a-b} = 0,36$ $p_{6-b} = 0,19$ $p_{b-b} < 0,001$				

Примітки: Індексами 1, 2, 3, 4 вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; Індексами а, б, в, г вказано номер групи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння;  $p_{2-4}$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Дослідження впливу введення КЕП на гепатотоксичність Е/К/М на тлі ЕТХМ показало, що досліджуваний кріоекстракт чинить виразну гепатозахисну дію у тварин обох статей, що проявлялось зниженням рівня білірубину у тканинах печінки. Показано, що найбільше зниження вмісту білірубину відзначене у кастрованих щурів-самиць з ЕТХМ, яким вводили КЕП – рівень білірубину статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) знизився на 41,7% та становив  $50,3 \pm 6,4$  (95% ДІ: 37,7–62,9) ммоль/л (табл. 1).

У щурів-самців без зміни гормонального статусу з ЕТХМ та супутнім введенням Е/К/М застосування КЕП призвело до статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки на 43,1% відносно тварин, яким КЕП не вводили, та становив відповідно  $35,1 \pm 5,1$  ммоль/л. Варто зазначити, що у щурів-самців без зміни гормонального статусу зі змодельованим ураженням печінки та введенням противиразкових препаратів терапія КЕП була ефективнішою ніж у щурів-самиць, на що вказувало більше у 1,6 рази зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки щурів-самців, відповідно на 43,1% та 27,4% відносно показників щурів, яким КЕП не вводили (табл. 1).

## ВИСНОВКИ

1. Введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки у тварин без зміни гормонального статусу призвело до статистично вірогідно ( $p = 0,01$ ) більшого на 27,6% підвищення рівня білірубину у гомогенатах тканин печінки у щурів-самиць ( $78,7 \pm 4,5$  ммоль/л) ніж у самців.

2. Введення кріоекстракту плаценти чинить виразну гепатозахисну дію у тварин обох статей. У щурів-самців без зміни гормонального статусу зі змодельованим ураженням печінки та введенням противиразкових препаратів терапія кріоекстрактом плаценти була ефективнішою ніж у щурів-самиць, на що вказувало більше у 1,6 рази зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки щурів-самців (43,1%,  $p < 0,001$ ) ніж у самиць (27,4%,  $p < 0,01$ ).

3. Найбільше зниження вмісту білірубину (41,7%,  $p < 0,001$ ) при застосуванні кріоекстракту плаценти відзначене у кастрованих щурів-самиць зі змодельованим тетрахлорметановим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким вводили езомепразол, кларитроміцин та метронідазол.

## REFERENCES

1. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022; 1 (2): 1–10.
2. Avramenko AA, Gozhenko AI, Goydyk VS. Peptic ulcer disease (essays on clinical pathophysiology). Odessa: ART-V; 2008. 304 p.
3. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* [Internet]. 2022; 71 (9): 1724–1762. Available from: doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.
4. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 7 (1): 3–15. DOI: https://doi.org/10.1002/jgh3.12843.
5. Korwin JD. *Helicobacter pylori*: When to look for an infection and treat it in adults? *Revue de Medecine Interne*. 2021; 42 (7): 482–491. DOI: https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.11.012.
6. Brown BA, Wallace RJ, Griffith DE. Clarithromycin-induced hepatotoxicity. *Clinical Infectious Diseases*. 1995; 20: 1073–4.
7. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinical Liver Disease*. 2017; 21: 1–20. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001.
8. Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017;1 (3): 1–6. DOI: http://doi.org/10.15761/JMT.1000118.
9. Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021; 35 (2): 89–94. DOI: https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0017.
10. Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022; 39 (1): 48–56. DOI: https://doi.org/10.5937/afmnai39-33036.
11. Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021; 31 (4): 364–7. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364.
12. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022; 6 (2): 64–67. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774.
13. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract:



the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziologichniy Zhurnal*. 2022; 68 (5): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>.

14. Koshurba IV. Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl<sub>4</sub>-induced liver damage. *Modern Medical Technology*. 2022; 3 (54): 46–54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9).

15. Vogel HG, ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2008; 2071 p.

16. Podhirny VV. Hepatotoxic manifestations of lansoprazole, metronidazole and clarithromycin in the experiment. *Med Chem*. 2007; 9 (2): 74–7.

17. Rykalo NA. Experimental model of chronic tetrachloromethane hepatitis and liver cirrhosis in immature rats. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2009; 9 (2): 116–8.

18. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003; 1007: 232–7. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1286.022>.

19. Joshi SA, Shaikh S, Ranpura S, Khole VV. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction*. 2003; 125 (4): 3495–507. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1250495>.

20. Ali BH, Ben Ismail TH, Basir AA. Sex difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy. *Indian Journal of Pharmacology*. 2001; 33: 369–373.

21. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Noguchi M, Kase Y. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology*. 2003; 62 (5): 947–51. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00587-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00587-9).

22. Kamyshnikov VS. *Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics*. MEDpress-inform; 2009. 896 p.

23. Tokuda K, Tanimoto K. New method of measuring serum bilirubin using vanadic acid. *Japanese Journal of Clinical Chemistry*. 1993; 22 (2): 116–122.

24. Zar JH. *Biostatistical analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014; 960 p.

25. Fadiieienko HD, Nikiforova YaV. Prevention of progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Zdorovia Ukrainy*. 2016; 2: 51–53.

26. Osyodlo H, Boichak M, Fedorova O. Rational

choice of hepatoprotectors for drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2022; 56 (3): 179–89. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.507>.

27. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of «second hit». *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19 (8): 1158–65. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1158>.

28. Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and management of alcoholic liver disease. *Dig Dis*. 2016; 34 (4): 347–55. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444545>.

29. Prysyazhnyuk V, Voloshyn O. Clinical-pathogenetic, age, gender, genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease and nonviral chronic hepatitis without, and also with comorbid hypothyroidism; improving of their treatment. *Lviv Clinical Bulletin*. 2018; 3 (23): 8–23. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.008> 2018.

30. Marchyshak T, Yakovenko T, Tkachuk Z. Effect of oligoribonucleotides with Dmannitol complexes on oxidative stress indicators against thioacetamide-induced liver fibrosis. *ScienceRise: Biological Science*. 2020; 10 (3): 35–40.

31. Michalopoulos GK. Liver Regeneration after Partial Hepatectomy: Critical Analysis of Mechanistic Dilemmas. *The American Journal of Pathology*. 2010; 176 (1): 2–13. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>.

32. Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-Mediated liver regeneration. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15 (5): 552–560. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.552>.

33. Friedman SL, Tsuchida T. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 14 (7): 397–411.

34. Tao Y, Wang M, Chen E, Tang H. Liver regeneration: analysis of the main relevant signaling molecules. *Mediators of Inflammation*. 2017, 2017, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4256352>.

35. Marshall KM, He S, Zhong Z, Atkinson C, Tomlinson S. Dissecting the Complement pathway in hepatic injury and regeneration with a novel protective strategy. *Journal of Experimental Medicine*. 2014; 211 (9): 1793–1805. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20131902>.

36. Bangru S, Kalsotra A. Cellular and molecular basis of liver regeneration. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020; 100: 74–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2019.12.004>.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10)Ф. В. Гладких<sup>1,2</sup>, І. В. Кошурба<sup>1,3</sup>, М. О. Чиж<sup>1</sup><sup>1</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»

Харків, Україна

<sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України

Харків, Україна

<sup>3</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр»,

Чернівці, Україна

F. V. Hladkykh<sup>1,2</sup>, I. V. Koshurba<sup>1,3</sup>, M. O. Chyzh<sup>1</sup><sup>1</sup>State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine

Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Communal non-profit enterprise '«Chernivtsi Regional Perinatal Center»

Chernivtsi, Ukraine

## ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИУЛЬЦЕРОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ УРАЖЕННЯХ ШЛУНКА

### Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach

#### Реферат

На сьогоднішній день в Україні зареєстровано близько 5 млн хворих на виразкову хворобу, а ринок лікарських засобів з доведеною проти-виразковою активністю перевищує 500 найменувань, проте проблема ефективної терапії далека від свого вирішення. У якості нового проти-виразкового засобу нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти.

**Мета роботи.** Оцінити проти-виразкову активність кріоекстракту плаценти людини при гострому та хронічному ульцерогенезі.

**Матеріали та методи.** Дослідження проти-виразкової активності проводили на 56 щурах-самцях масою у два етапи: на моделі гострого серотонінового ульцерогенезу за ліку-вальньо-профілактичного режиму застосування кріоекстракту плаценти та на моделі хронічного оцтовокислого ураження шлунка за ліку-вального режиму застосування.

**Результати та обговорення.** Лікувально-профілактичне введення кріоекстракту пла-центи проявляє проти-виразкову активність

#### Abstract

To date, Ukraine has registered about 5 million patients with ulcer disease, and the market of drugs with proven anti-ulcer activity exceeds 500 names, but the problem of effective therapy is far from being solved. Cryoextract of the placenta attracted our attention as a new domestic biotechnological anti-ulcer agent.

**Purpose of the study.** To characterize the antiulcer activity of cryoextract of human placenta in acute and chronic ulcerogenesis.

**Materials and methods.** Studies of antiulcer activity were carried out on 56 male rats weighing 200–220 g in two stages: on the model of acute serotonin ulcerogenesis (28 rats) under the therapeutic and prophylactic regimen of placenta cryoextract and on the model of chronic acetic acid damage to the stomach (28 rats) under the therapeutic regimen application of the specified cryoextract.

**Results and discussion.** The study showed that the therapeutic and prophylactic injection of the cryoextract of the placenta shows a pronounced

на моделі серотонін-індукованого ураження шлунка – зниження виразкового індексу у 13,7 рази порівняно з аналогічним показником у групі нелікованих тварин та становив відповідно 0,3 та 4,1. На тлі введення кріоекстракту плаценти вдвічі рідше зустрічались геморагічні ураження слизової шлунка, відповідно на тлі введення езомепразолу – у 57,1% щурів, а на тлі введення кріоекстракту плаценти – у 28,6% щурів. Досліджуваному кріоекстракту притаманна цитопротективна дія на слизову оболонку шлунка на тлі оцтовокислого ураження. На це вказувало зниження виразкового індексу на 30,0% відносно показників нелікованих тварин.

**Висновки.** Встановлено, що кріоекстракту плаценти людини притаманна виразна противиражкова активність як при гострому так і при хронічному експериментальному ульцерогенезі на що вказувало зниження ерозій та виразок слизової оболонки шлунка.

**Ключові слова:** кріоекстракт плаценти, серотонінова виразка, оцтовокисла виразка, противиражкова активність.

*antiulcer activity in the model of serotonin-induced gastric damage, which was indicated by a decrease in the ulcer index by 13,7 times compared to a similar indicator in the group of untreated animals and was 0,3 and 4, respectively. 1. Hemorrhagic lesions of the gastric mucosa occurred twice as often against the background of placenta cryoextract administration, respectively, against the background of esomeprazole administration – in 57,1% of rats, and against the background of placenta cryoextract administration – in 28,6% of rats. It was established that the investigated cryoextract has a cytoprotective effect on the mucous membrane of the stomach against the background of acetic acid damage. This was indicated by a statistically significant ( $p < 0,05$ ) decrease in the ulcer index by 30,0% compared to the indicators of untreated animals.*

**Conclusions.** It was established that the cryoextract of the human placenta has pronounced antiulcer activity both in acute and chronic experimental ulcerogenesis, which was indicated by a statistically significant decrease in erosions and ulcers of the gastric mucosa.

**Keywords:** placenta cryoextract, serotonin ulcer, acetic acid ulcer, antiulcer activity.

## ВСТУП

На сьогоднішній день в Україні зареєстровано близько 5 млн хворих на виразкову хворобу (ВХ) [1]. Вчення про патогенез ВХ змінювалося залежно від панівних у певні періоди часу поглядів [1, 2]. Наразі відома ціла низка теорій етіології та патогенезу ВХ: запальна (Ф. Уден, 1917 р.; С. Rokitansky, 1842 р.), гастритична (J. Cruveilhier, 1829 р.), пептична (H. Quincke, 1882 р.), судинна (R. Virchow, 1853), спастична (A. Kay, 1870 р.), інфекційна (Labert, 1851 р.; M. Letull, 1888 р.; E. Rayr, 1907 р., V. Marshall, J. Warreh, 1983 р.), механічна (A. Forster, 1854 р.;

Dekker, 1887 р.; L. Aschoff), теорія порушення вегетативної іннервації шлунка (G. Bergmann, 1913 р.), нейротрофічна (М.Д. Стражеско, 1944 р.), кортико-вісцеральна (К.М. Биков, 1949 р.; I.Т. Курцин, 1952 р.), стресова теорія Г. Сельє (1953 р.) та ін., проте кожна з перерахованих теорій висвітлює лише окремі елементи, в той час як ВХ вочевидь має на порядок складніший етіопатогенетичний механізм розвитку [2, 3]. Загальноновизнаною концепцією розвитку ВХ є порушення рівноваги між захисними та агресивними чинниками стійкості слизової оболонки шлунка (СОШ), яка знайшла своє відображення у вагах Н. Шей (рис. 1).

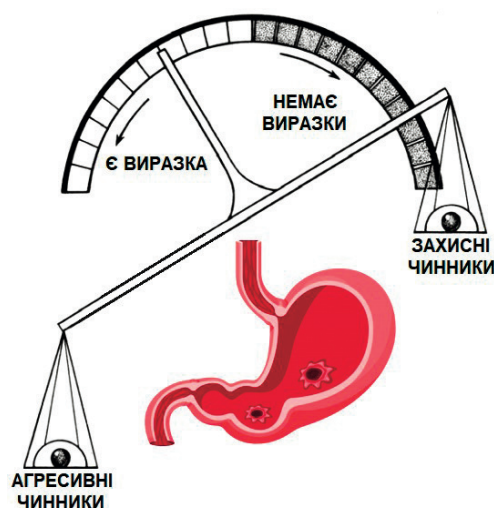


Рис. 1. Ваги Н. Шей (1959 р.): співвідношення агресивних та захисних чинників



Наведене різноманіття теорій патогенезу ВХ зумовило свого часу появу великої кількості лікарських засобів, які вибірково впливали, як передбачалося спочатку, на ті чи інші патогенетичні механізми захворювання. Ринок лікарських засобів з доведеною противиразковою активністю (ПВА) на сьогоднішній день перевищує 500 найменувань, проте проблема ефективної терапії далека від свого вирішення [1, 2].

У якості нового вітчизняного біотехнологічного противиразкового засобу увагу привернув кроекстракт плаценти (КЕП), створений науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (ІПКіК НАН України) [4, 5, 6]. Як відомо, плацента є продуцентом широкого спектру біологічно активних речовин, які забезпечують процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антиоксидантну функцію та виділення метаболітів, депонування речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окислення ліпідів та ін. (табл. 1) [7, 8, 9].

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити противиразкову активність кроекстракту плаценти людини при гострому та хронічному ульцерогенезі.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження ПВА КЕП проводили на 56 щурах-самцях масою 200–220 г у два етапи: (I) на моделі гострого серотонінового ульцерогенезу (28 щурів) за лікувально-профілактичного режиму застосування КЕП та (II) на моделі хронічного оцтовокислого ураження шлунка (28 щурів) за лікувального режиму застосування КЕП [11].

Перед моделюванням виразкових пошкоджень тварини впродовж 12 год були позбавлені доступу до їжі з доступом до води *ad libitum* та усуненням явища копрофагії.

На першому етапі 28 щурів-самців було розділено на 4 групи:

I – інтактні щури (n = 7);

II (контроль) – щури з модельною патологією (серотонін-індуковане ураження шлунка) без лікування (n = 7);

III – щури (n = 7) з серотоніновим ураження шлунка, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м)) [5, 11];

IV – щури (n = 7) з серотоніновим ураження шлунка, яким вводили езомепразол (50 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл)) [Автор].

Модель гострої серотонін-індукованої виразки шлунка відтворювали одноразовим внутрішньоочеревинним (в/о) введенням серотоніну (30 мг/кг) [11]. Тварин виводили з експерименту через 24 год після введення вказаного нейромедіатору. КЕП та езомепразол вводили у лікувально-профілактичному режимі – 1 р/д впродовж 3 днів до введення серотоніну та через 60 хв після введення серотоніну [6, 11].

На другому етапі 28 щурів-самців було розділено на 4 групи:

I – інтактні щури (n = 7);

II (контроль) – щури з модельною патологією (ураження шлунка, індуковане оцтовою кислотою без лікування (n = 7);

III – щури (n = 7) з оцтовокисле ураження шлунка, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м)) [5, 11];

IV – щури (n = 7) з оцтовокислим ураженням шлунка, яким вводили езомепразол (50 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл)) [11].

Модель хронічної оцтовокислої виразки шлунка відтворювали під інгаляційним наркозом. Проводили лапаротомію та вводили 0,05 мл 30,0% розчину оцтової кислоти субсерозно у стінку шлунка. Введення оцтової кислоти призводить до формування виразкового дефекту шлунка через 24 год, на 3 добу утворюється кратероподібна виразка з грануляційним валом, а на 12–15 день відбувається рубцювання [6, 11]. КЕП та езомепразол застосовували у лікувальному режимі – 1 раз на день через день (5 введень) після моделювання ацетатної виразки [11]. Тварин виводили з експерименту через 10 днів після введення розчину оцтової кислоти. Евтаназію тварин проводили шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом. Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили оцінку розміру шлунка (здуття) та наявності спайкових процесів з суміжними органами, як ознак перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (*curvatura ventriculi major*), промивали у 0,9% розчині NaCl. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунка оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: набряк, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за бальною шкалою: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – ознака слабо виражена; 2 бали – ознака виражена помірно; 3 бали – ознака добре виражена [11].

Крім того проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. (табл. 1) [5, 8, 11].

## Біологічно активні речовини, які містяться в кріоекстракті плаценти

Назва біологічно активних речовини	Характеристика	Вміст
-1-	-2-	-3-
$\alpha$ -фетопротеїн	Активатор (або інгібітор) росту ембріональних, трансформованих, активованих імунокомпетентних клітин	429 $\pm$ 75 мМЕ/мл
Хоріонічний гонадотропін	Активатор імунної системи, стимулює виробку стероїдних гормонів (тестостерон та естрадіол)	26,8 $\pm$ 8 мМЕ/мл
Естрадіол	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	755 $\pm$ 48 пМоль/мл
Прогестерон	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	226 $\pm$ 110 нМоль/мл
Пролактин	Вплив на розвиток вторинних статевих ознак, еритропоетична дія, регуляція жирового обміну	705 $\pm$ 129 мМЕ/мл
$\alpha$ -мікроглобуліну фертильності	Підготовка до вагітності, процес зачаття, нормальний розвиток фетоплацентарної одиниці	1470 $\pm$ 173 нг/мл
Лактоферин	Стимуляція лактації	1270 $\pm$ 223 нг/мл
Соматотропний гормон	Гормон росту, анаболічна дія	5,64 нг/мл
Лютеїнізуючий гормон	Гормон гіпофізу, секреція естрогенів, прогестерону, тестостерону	7,8 $\pm$ 1,9 МЕ/л
Фолікулостимулюючий гормон	Гормон гіпофізу, сприяє дозріванню фолікулів в яєчниках та сперматогенезу	7,1 $\pm$ 2,3 мМЕ/л
Тестостерон	Диференціювання та функціонування репродуктивної системи, анаболічна дія	3,68 $\pm$ 1,06 нМоль/мл
Тиреотропний гормон	Стимуляція функції щитоподібної залози, імуномодельюча дія	291 $\pm$ 13 мМЕ/л
Трийодтиронін	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоєз	2,1 $\pm$ 0,6 пМоль/л
Тироксин	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоєз	5,6 $\pm$ 0,99 пМоль/л
Кортизол	Обмін білків, вуглеводів, жирів та нуклеїнових кислот	1392 $\pm$ 515 нМоль/мл
Колоніестимулюючий фактор	Проліферація клітин кісткового мозку	9,87 нг/мл
ФНП- $\alpha$	Інгібітор проліферації ракових клітин	84,5 пкг/мл
ІЛ1 $\alpha$	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	201,7 пкг/мл
ІЛ4	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	21,7 пкг/мл
ІЛ6	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	114,9 пкг/мл
Загальний білок	Пластична функція	76,5 $\pm$ 14 мг/1 г ваги
Білки з молекулярною масою 20–100 кДа	Пластична функція	70–80%
Білки з молекулярною масою нижче 20 кДа	Пластична функція	20–30%

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ – ВІ проводили за формулою:

ПВА (%) визначали за формулою:

$$ВІ = \frac{\text{Середній бал} \times \% \text{ тварин}}{100} \text{ за шкалою Яковлевої Л.В. з виразками}$$

$$ПВА = \frac{ВІ \text{ дослідної групи} - ВІ \text{ контрольної групи}}{ВІ \text{ контрольної групи}} \times 100$$

Бальна оцінка стану СО шлунка

Бали	Характеристика стану СОШ
0	Відсутність видимих ушкоджень
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: набряк, крововилив(и), виразка(и) діаметром до 1 мм до трьох штук
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразки діаметром до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка

Методи статистичної обробки. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням *t*-критерієм Ст'юдента, *U*-критерію Манна-Уїтні, *W*-критерію Шапіро-Віллка, критерію Левена та *F*-критерію кутового перетворення Фішера. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ », де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  – стандартна похибка середнього арифметичного або  $M$  (95% ДІ: 5–95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді  $Me [LQ; UQ]$ , де  $Me$  – медіана,  $[LQ; UQ]$  – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile –  $LQ$ ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile –  $UQ$ ) [12]. Біоетичні аспекти дослідження. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «Good Laboratory Practice» і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р. Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з протоколу № 5 від 22 листопада 2022 р.). Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що в/о введення серотоніну викликає ураження СОШ у 100% тварин (табл. 3). У всіх тварин контрольної групи (щери зі змодельованою серотоніновою виразкою шлунка без

лікування) виявлено виразну гіперемію та множинні ерозії та геморагії СОШ. Крім того відзначався помірно-виражений набряк (2 [1,5; 2] бали) та порушення складчастості (2 [1; 2] бали) СОШ (табл. 3).

Лікувально-профілактичне введення КЕП призвело до статистично вірогідного послаблення пошкоджуючої дії серотоніну на СОШ. Ерозивно-виразкові зміни СОШ виявлені лише у 42,9% тварин, а ВІ у 13,7 разів був нижчим ніж у групі нелікованих тварин та становив відповідно – 0,3 та 4,1. Варто зазначити, що середній бал ураження СОШ у свою чергу був у 5,9 разів нижче у щурів, яким вводили КЕП, ніж у нелікованих щурів з серотоніновою виразкою та становив відповідно  $4,1 \pm 0,26$  (95% ДІ: 3,6–4,7) бали та  $0,7 \pm 0,29$  (95% ДІ: 0,2–1,3) бали (табл. 3).

Встановлено, що за величиною противиражкової активності на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка у щурів КЕП перевищував за ефективністю референс-препарат езомепразол. На це вказувало у 1,6 разів нижчий виразковий індекс на тлі введення КЕП, який становив 0,3 порівняно зі значенням аналогічного показника у щурів, яким вводили езомепразол (0,5).

Варто зазначити, що на тлі введення КЕП вдвічі рідше зустрічались геморагічні ураження СОШ, відповідно на тлі введення езомепразолу – у 57,1% щурів, а на тлі введення КЕП – у 28,6% щурів. Крім того на тлі введення езомепразолу у 28,6% щурів відмічалось порушення складчастості та набряк СОШ у той час як на тлі введення КЕП вказаних змін не відмічено, що може бути пов'язано зі зменшенням запальної інфільтрації СОШ за рахунок протизапальної дії досліджуваного кріоекстракту.

Дослідження ПВА КЕП на моделі ульцерогенезу, індукованого введенням оцтової кислоти показало, що введення вказаного ульцерогену призвело до ураження шлунка у 100% щурів, а середній бал за шкалою Яковлевої Л.В. становив  $4,3 \pm 0,29$  (95% ДІ: 3,7–4,8).

Введення КЕП, як і введення референс-препарату езомепразолу не призвело до повного нівелювання ульцерогенного впливу екзогенного хімічного чинника, проте ослабили його пошкоджуючу дію на СОШ. Так у щурів, яким вводили



КЕП ВІ статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився на 30,0% та становив відповідно 3,0. Ерозії та геморагії СОШ відмічені лише у 42,9% тварин, яким вводили КЕП, в той час як у нелікованих тварин ці зміни спостерігались у 100% щурів (табл. 4).

На тлі застосування референс-препарату езомепразолу ВІ становив 2,3. Варто зазначити, що на тлі введення езомепразолу у 71,4% відмічено здуття шлунка, чого не спостерігалось у щурів інших груп.

Таблиця 3

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на стан СОШ на тлі серотонін-індукованого ulcerогенезу (M ± m (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n = 28)**

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Поруш. склад-частоті	Кількість тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
Серотонін	7	Абс. (%)	2/7 (28,6)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	4,1 ± 0,26* <sup>#</sup> (95% ДІ: 3,6–4,7)	4,1
		Бали	0 [0; 1]	3 [3; 3]*	3 [3; 3]*	2 [1,5; 2]*	2 [1; 2]*			
Серотонін + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 (0)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	2/7 (28,6)	0/7 <sup>#</sup> (0)	0/7 <sup>#</sup> (0)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	0,7 ± 0,29* <sup>#</sup> (95% ДІ: 0,2–1,3)	0,3
		Бали	0	0 [0; 2] <sup>#</sup>	0 [0; 1] <sup>#</sup>	0	0			
Серотонін + Езомепразол	7	Абс. (%)	0/7 (0)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	4/7 <sup>#</sup> (57,1)	2/7 <sup>#</sup> (28,6)	2/7 <sup>#</sup> (28,6)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	1,2 ± 0,31* <sup>#</sup> (95% ДІ: 0,6–1,8)	0,5
		Бали	0	0 [0; 2] <sup>#</sup>	0 [0; 2,5] <sup>#</sup>	0 [0; 1] <sup>#</sup>	0 [0; 1] <sup>#</sup>			

**Примітки:** 1. \* –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних тварин; 2. # –  $p < 0,05$  відносно показників щурів, яким вводили тільки серотонін; 3. ° –  $p < 0,05$  відносно показників щурів, яким вводили серотонін та езомепразол

Таблиця 4

**Вплив КЕП за лікувального режиму введення на стан СОШ на тлі ulcerогенезу, індукованого оцтовою кислотою (M ± m (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n = 28)**

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Поруш. склад-частоті	Кількість тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
Оцтова кислота	7	Абс. (%)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	4,3 ± 0,29* (95% ДІ: 3,7–4,8)	4,3
		Бали	2 [0; 2]*	3 [3; 3]* <sup>#</sup>	3 [3; 3]*	2 [0; 2,5]*	3 [2; 3]*			
Оцтова кислота + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 <sup>#</sup> (0)	3/7* (42,9)	4/7* (57,1)	3/7* (42,9)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	3,0 ± 0,31* <sup>#</sup> (95% ДІ: 2,4–3,6)	3,0
		Бали	0	0 [0; 2,5] <sup>#</sup>	2 [0; 2,5]*	0 [0; 1,5]	2 [0; 2,5]*			
Оцтова кислота + Езомепразол	7	Абс. (%)	5/7* <sup>#</sup> (71,4)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	2/7 (28,6)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	2,3 ± 0,29* <sup>#</sup> (95% ДІ: 1,7–2,8)	2,3
		Бали	2 [1; 2]*	0 [0; 2] <sup>#</sup>	0 [0; 2,5] <sup>#</sup>	0 [0; 1,5]	2 [0; 2]* <sup>#</sup>			

**Примітки:** 1. \* –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних тварин; 2. # –  $p < 0,05$  відносно показників щурів, яким вводили тільки оцтову кислоту; 3. ° –  $p < 0,05$  відносно показників щурів, яким вводили оцтову кислоту та езомепразол

## ВИСНОВКИ

1. Лікувально-профілактичне введення КЕП проявляє виразну противиражкову активність на моделі серотонін-індукованого ураження шлунка, на що вказувало зниження виразкового індексу у 13,7 разів порівняно з аналогічним показником у групі нелікованих тварин та становив відповідно 0,3 та 4,1. На тлі введення КЕП

вдвічі рідше зустрічались геморагічні ураження слизової шлунка, відповідно на тлі введення езомепразолу – у 57,1% щурів, а на тлі введення КЕП – у 28,6% щурів.

2. КЕП притаманна цитопротективна дія на слизову оболонку шлунка на тлі оцтовокислого ураження. На це вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження виразкового індексу на 30,0% відносно показників нелікованих тварин.

## REFERENCES

1. Sabadishin RO. Gastric ulcer: etiological and pathogenetic causes. *Medicine of Ukraine*. 2021; 7 (253): 24–7. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7\(253\).245652](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7(253).245652).
2. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022; 1 (2): 1–10.
3. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 7 (1): 3–15. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12843>.
4. Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017; 1 (3): 1–6. DOI: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>.
5. Hladkykh F. V. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021; 35 (2): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0017>.
6. Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022; 39 (1): 48–56. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmna139-33036>.
7. Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021; 31 (4): 364–7. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>.
8. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022; 6 (2): 64–67. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>.
9. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziologichniy Zhurnal*. 2022; 68 (5): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>.
10. Koshurba IV. Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl<sub>4</sub>-induced liver damage. *Modern Medical Technology*. 2022; 3 (54): 46–54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9).
11. Vogel HG. ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2008; 2071 p.
12. Zar J.H. *Biostatistical analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014; 960 p.

*Стаття надійшла до редакції 15.02.2023*

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(56\).2023.11](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(56).2023.11)

О. С. Кульбачук, Є. В. Сідь, О. В. Соловійов, А. В. Піскун

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

O. S. Kulbachuk, E. V. Sid, O. V. Soloviov, A. V. Piskun

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

## АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

### The algorithm for the treatment of patients with treatment-resistant hypertension at the outpatient stage

#### Реферат

Щорічно у світі артеріальна гіпертензія є причиною смерті близько в 9 млн випадків. Контроль артеріального тиску у хворих ще не досяг належного рівня, та відсоток резистентної артеріальної гіпертензії залишається високим. Згідно з визначенням American Heart Association тих пацієнтів, чий стан вимагає прийому чотирьох або більше препаратів для контролю АТ, слід вважати резистентними до лікування. Слід розуміти, що неконтрольована АГ не є синонімом РАГ. Наявність РАГ значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, сприяє серйозному ураженню органів-мішеней. Попередній діагноз РАГ безперечно потребує виключення вторинних АГ, які є досить гетерогенною групою захворювань, що погано розпізнається.

**Мета роботи.** Ознайомити лікарів загальної практики-сімейної медицини з алгоритмом лікування хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на амбулаторному етапі.

Лікування хворих на РАГ необхідно проводити поетапно, з посиленням терапії, використовуючи максимально спрощену схему прийому препаратів. На сьогодні комбінація ІАПФ (периндоприлу), БКК (амлодипіну) і діуретика (індапаміду) розглядається, як найбільш оптимальна потрібна комбінація антигіпертензивних препаратів. Саме для хворих на РАГ сьогодні пропонуються ліки, що містять три антигіпертензивних препарати у одній таблетці.

**Висновки.** Впровадження алгоритму обстеження хворих на РАГ, рекомендації щодо зміни способу їх життя і поетапний план терапії дозволяють поліпшити контроль рівня АТ.

#### Abstract

Every year in the world, arterial hypertension is the cause of death in about 9 million cases. Blood pressure control in patients has not yet reached the appropriate level, and the percentage of resistant arterial hypertension remains high. According to the definition of the American Heart Association, those patients whose condition requires taking four or more drugs to control blood pressure should be considered resistant to treatment. It should be understood that uncontrolled hypertension is not synonymous with RAH. The presence of RAH significantly increases the risk of cardiovascular complications, contributes to serious damage to target organs. Preliminary diagnosis of RAH definitely requires the exclusion of secondary hypertension, which is a rather heterogeneous group of diseases that is poorly recognized.

**Purpose of the study.** To acquaint general practice – family medicine doctors with the algorithm of treatment of patients with resistant arterial hypertension at the ambulatory stage.

Treatment of patients with RAH should be carried out in stages, with increased therapy, using the most simplified scheme of taking drugs. Today, the combination of ACEI (perindopril), BCC (amlodipine) and diuretic (indapamide) is considered as the most optimal triple combination of antihypertensive drugs. Medicines containing three antihypertensive drugs in one tablet are offered precisely for RAH patients.

**Conclusions.** The implementation of the algorithm for the examination of patients with RAH, recommendations for changing their lifestyle and a step-by-step therapy plan

*Лікування хворих на РАГ повинно включати оптимізацію дозувань і призначення раціональних комбінацій антигіпертензивних препаратів з метою посилення синергічних ефектів. Оптимізація фармакоterapiї, за допомогою призначення препаратів з фіксованими комбінаціями може поліпшити контроль прийому препаратів. Фіксована комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу може мати важливу перевагу, яка полягає в підвищенні прихильності до лікування завдяки принципу «один день – одна таблетка».*

**Ключові слова:** артеріальний тиск, резистентна артеріальна гіпертензія, антигіпертензивні препарати, периндоприл, амлодипін, індапамід.

*allow improving the control of blood pressure. Treatment of patients with RAH should include optimization of dosages and the appointment of rational combinations of antihypertensive drugs in order to enhance synergistic effects. Optimization of pharmacotherapy by prescribing drugs with fixed combinations can improve control of drug administration. The fixed combination of amlodipine-indapamide-perindopril may have the important advantage of increasing treatment adherence due to the principle of «one pill per day».*

**Keywords:** blood pressure, resistant hypertension, antihypertensive drugs, perindopril, amlodipine, indapamide.

## ВСТУП

Серцево-судинні захворювання залишаються головною причиною смертності, як у світі, так і в Україні зокрема. Щорічно у світі артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною смерті близько в 9 млн випадках. На думку експертів, у зв'язку зі старінням населення, згідно з прогнозами поширеність даної патології надалі буде підвищуватись [1, 2].

За даними досліджень контроль АГ залишає бажати кращого, оскільки не всі пацієнти застосовують ефективну терапію. Кількість пацієнтів зі стійким зниженням до цільового рівня артеріального тиску (АТ) в Україні не перевищує 76,5%, що в більшості випадків на думку експертів пов'язане з нераціональним підбором лікарських препаратів. Однак досягнення цільового рівня АТ не завжди здійсненне, навіть при використанні пацієнтами трьохкомпонентної комбінованої антигіпертензивної схеми лікування. За даними досліджень у 5–30% випадках серед хворих, які не досягли цільового рівня АТ визначається резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) [3, 4].

Згідно з визначенням American Heart Association тих пацієнтів, чий стан вимагає прийому чотирьох або більше препаратів для контролю АТ, слід вважати резистентними до лікування. Слід чітко розуміти, що неконтрольована АГ не є синонімом РАГ. До першої відносять недостатній контроль АТ внаслідок низької прихильності пацієнтів до лікування або неадекватного режиму терапії. Існує також поняття псевдорезистентності – стану, що найчастіше обумовлений некоректною технікою вимірювання АТ, низькою прихильністю до лікування, одночасним застосуванням стероїдних, нестероїдних протизапальних препаратів, оральних контрацептивів, засобів для схуднення, лікарських рослин тощо [5, 6].

За визначенням ESC/ESH (2018) артеріальна гіпертензія вважається резистентною, коли

не вдається досягти зниження офісних показників систолічного АТ < 140 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ < 90 мм рт. ст., відповідно, при цьому неадекватний контроль АТ підтверджений за допомогою добового моніторування АТ у пацієнтів з підтвердженою прихильністю до трьохкомпонентної терапії. Дослідження поширеності РАГ досить обмежені, істина поширеність її ймовірно становить < 10% серед хворих на тлі терапії [7, 8].

Постановка проблеми. Наявність РАГ значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, сприяє серйозному ураженню органів-мішеней. Виявлена у пацієнтів РАГ, ідентифікує їх, як групу високого ризику, що потребує проведення додаткових спеціальних діагностичних і терапевтичних заходів. Наприклад, синдром нічного апное, первинний альдостеронізм, стеноз ниркових артерій, феохромоцитома, коарктація аорти нерідко стають основною причиною РАГ [9, 10].

## МЕТА РОБОТИ

Ознайомити лікарів загальної практики-сімейної медицини з алгоритмом лікування хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на амбулаторному етапі.

Перш ніж розпочинати корекцію медикаментозної терапії, необхідно ретельно обстежити пацієнта з РАГ та підтвердити справжню резистентність АГ. Діагноз резистентної гіпертензії вимагає отримання наступної детальної інформації [11, 12]:

- анамнез пацієнта, включаючи особливості способу життя, прийому лікарських препаратів, кількості вживаного алкоголю або інших субстанцій;
- характер антигіпертензивної терапії та дози препаратів;
- фізикальний огляд, особливу увагу слід приділити виявленню ознак вторинної АГ;
- підтвердження резистентності до лікування за допомогою добового моніторування АТ;



- лабораторні обстеження з метою виявлення електролітних порушень, виявлення дисфункції нирок, цукрового діабету та ознак вторинної АГ;

- підтвердження прихильності пацієнта до антигіпертензивної терапії.

Незважаючи на те, що діагноз РАГ поширений у клінічній практиці, він часто помилково встановлюється пацієнтам з АГ, які важко піддаються лікуванню. Усунення зворотних факторів, що призводять до розвитку РАГ, таких як низька прихильність до лікування, не оптимально підібрана терапія, призводить до поліпшення прогнозу для цих хворих. Для виключення псевдорезистентності необхідно ретельно оцінювати комплаєнтність, дотримуватись правил вимірювання АТ, крім того, всім пацієнтам з РАГ необхідно проводити добове моніторування АТ [13, 14].

З метою подолання низької прихильності до лікування АГ слід рекомендувати застосовувати оцінку і відбір хворих з низьким комплаєнсом за допомогою шкали Моріскі-Гріна. Тест за цією шкалою повинен бути застосований ще на початку лікування пацієнтів з АГ, оскільки дозволяє лікарю зрозуміти наскільки пацієнт прихильний до лікування і буде вірно виконувати призначення. Адже тільки точне і правильне виконання призначень здатне принести максимальний позитивний ефект від терапії і запобігти розвитку ускладнень [15].

Попередній діагноз РАГ безперечно потребує виключення вторинних АГ, які є досить гетерогенною групою захворювань, що погано розпізнається. Можливу вторинну АГ слід припустити у таких ситуаціях, коли [16, 17]:

- вік пацієнта молодше 45 років;

- раптовий початок АГ з кризовим перебігом або при стабілізації АТ на високих цифрах; наявна систоло-діастолічна АГ;

- швидкий розвиток клінічно значимих уражень органів-мішеней;

- відсутність АГ у близьких родичів.

Наступним етапом ведення пацієнтів із РАГ є власне корекція антигіпертензивної терапії. Як правило, на момент звернення до лікаря пацієнт вже приймає якісь антигіпертензивні препарати різних класів. Наразі для лікування зазначеної категорії пацієнтів на першому етапі, згідно з Європейськими рекомендаціями (ESH, 2018), пропонується трьохкомпонентна схема, що включає блокатор кальцієвих каналів (БКК), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину і тіазидний діуретик. Застосування препаратів з трьох різних фармакологічних класів ефективно знижують рівень артеріального тиску, шляхом взаємодоповнюючих механізмів дії. Препарати призначаються в максимальних дозах або таких, що максимальні індивідуально для пацієнта [18].

На думку експертів найбільш розумною тактикою ведення таких пацієнтів є повна заміна

схеми лікування. Згідно з даними досліджень, застосування у такій ситуації нової трикомпонентної комбінації: блокатора ренін-ангіотензинової системи, діуретика та антагоніста кальцію, що призначаються у максимальних переносимих або максимальних терапевтичних дозах, дозволяє досягти цільового артеріального тиску у 30–50% пацієнтів, що призводить до зникнення формальних критеріїв РАГ [19, 20].

Лікування пацієнтів із резистентною АГ є складним завданням як в плані підбору препаратів, так і в плані урахування доказової бази. У разі застосування чотирьох та більше препаратів у сучасній фармакотерапії розглядаються такі можливості [21, 22, 23]:

- комбінація двох діуретиків з різними механізмами дії (тіазидний/тіазидоподібний та петльовий, наприклад гідрохлортіазид у фіксованій комбінації з торасемідом або амилоридом, ксипамід у поєднанні з торасемідом або комбінація альдостерон/еплеренон + торасемід);

- застосування  $\alpha_1$ -адреноблокатора, наприклад урапідилу;

- застосування симпатолітика, наприклад моксонідину, вазодилатора (гідралазину, міноксидилу) або нітрату;

- комбінація двох блокаторів кальцієвих каналів різних груп, а саме: дигідропіридинового та недигідропіридинового;

- подвійна/потрійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (ІАПФ/БРА + прямий інгібітор реніну + альдостерон/еплеренон – обережно у разі зниження швидкості клубочкової фільтрації та у пацієнтів похилого віку).

Отримані у ході спостережень за пацієнтами з РАГ дані свідчать, що резистентність до лікування частково спричинена непризначенням діуретиків або призначенням їх у недостатніх дозах. Підвищення дози або зміна класу діуретичного препарату згідно зі станом функції нирок пацієнта значно покращує контроль АГ [24, 25].

Лікування хворих на РАГ необхідно проводити поетапно, з посиленням терапії, використовуючи максимально спрощену схему прийому препаратів. На сьогодні комбінація ІАПФ (периндоприлу), БКК (амлодипіну) і діуретика (індапаміду) розглядалася, як найбільш оптимальна потрійна комбінація антигіпертензивних препаратів. Переконалива доказова база і багаторічний клінічний досвід застосування дозволяють і периндоприлу, і амлодипіну, і індапаміду претендувати на лідерство в своїх фармакологічних групах. Також поєднання ІАПФ та дигідропіридинового антагоністу кальцію є однією з найбільш актуальних комбінацій у відношенні органопroteкції. Цікавим є підхід призначення трикомпонентного комбінованого препарату, що містить ІАПФ периндоприл, БКК амлодипін і діуретик індапамід. Саме для хворих на РАГ сьогодні пропонуються ліки, що містять

три антигіпертензивних препарати у одній таблетці [26, 27, 28].

Щодо визначення режиму дозування препаратів у разі резистентної АГ, то відомо, що в пацієнтів, які приймають принаймні один із гіпотензивних препаратів перед сном, спостерігається кращий контроль АТ протягом доби. Враховуючи дані досліджень, які свідчать, що високий нічний рівень АТ є більш чітким предиктором кардіоваскулярних подій ніж денний, це може бути особливо важливим моментом призначення препаратів [29, 30, 31].

Таким чином, підсумовуючи, можна сказати, що в даний час проблема РАД залишається актуальною. У значної частки пацієнтів модифікація факторів ризику, підвищення прихильності до терапії дозволяє досягти цільового АТ. Однак залишаються не вирішеними питання, такі як призначення комбінації трьох або більше лікарських засобів, що вимагає оцінки результатів застосування препаратів, їх побічних дій; враховування при обранні схеми лікування коморбідних захворювань, таких як хронічна хвороба нирок або цукровий діабет; а також проблемою може стати фінансові можливості хворого. Як і раніше, на сьогодні немає великих клінічних досліджень щодо подальшого ведення пацієнтів з РАГ, через що незрозуміло, в якій послідовності

і яким чином більш ефективно комбінувати препарати. Також існує потреба точно оцінювати ефективність терапії діуретиками у цієї групи хворих. Хоча численні дослідження вказують на затримку рідини, як вагому причину розвитку резистентності до лікування АГ, сьогодні недостатньо інформації про терапію діуретиками та альтернативне лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Впровадження алгоритму обстеження хворих на РАГ, рекомендації щодо зміни способу їх життя і поетапний план терапії дозволяють поліпшити контроль рівня АТ.

2. Лікування хворих на РАГ повинно включати оптимізацію дозувань і призначення раціональних комбінацій антигіпертензивних препаратів з метою посилення синергічних ефектів.

3. Оптимізація фармакотерапії, за допомогою призначення препаратів з фіксованими комбінаціями може поліпшити контроль прийому препаратів.

4. Фіксована комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу може мати важливу перевагу, яка полягає в підвищенні прихильності до лікування завдяки принципу «один день – одна таблетка».

## REFERENCES

1. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74 (20): 2529–2532.
2. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, et al. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low-and middle-income countries: a systematic review. *BMC public health.* 2018; 18 (1): 1–11.
3. elujko VY. Realyy lechenyja arterial'noj gypertenzyy v Ukraine: rezul'taty kogortnogo yssledovanyja SYSTEMA-2. *Ukrai'ns'kyj kardiologichnyj zhurnal.* 2018; 1: 13–20.
4. Svishhenko JeP. Kliniko-demografichni harakterystyky pacijentiv z upershe vyjavlenoju arterial'noju gipertenzijeju: rezul'taty doslidzhennja START. *Ukrai'ns'kyj kardiologichnyj zhurnal.* 2017; 6: 14–23.
5. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018; 72 (5): e53–e90.
6. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2019; 73 (5): e35–e66.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal.* 2018; 39 (33): 3021–3104.
8. Kim S, Park JJ, Shin MS, et al. Apparent treatment-resistant hypertension among ambulatory hypertensive patients: a cross-sectional study from 13 general hospitals. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2021; 36 (4): 888–897.
9. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012; 125 (13): 1635–1642.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 71 (19): e127–e248.
11. Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Management of resistant hypertension: expert

consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Journal of Human Hypertension*. 2016; 30 (11): 657–663.

12. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in cardiovascular medicine*. 2020; 30 (3): 160–164.

13. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, et al. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circulation research*. 2019; 124 (7): 1061–1070.

14. Veglio F, Mulatero P. Resistant or refractory hypertension: it is not just the of number of drugs. *Journal of Hypertension*. 2021; 39 (3): 589–591.

15. Estrada D, Sierra C, Soriano RM, et al. Grade of knowledge of hypertension in hypertensive patients. *Enfermería Clínica (English Edition)*. 2020; 30 (2): 99–107.

16. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, et al. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Current Hypertension Reports*. 2017; 19 (7): 1–11.

17. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?. *European heart journal*. 2014; 35 (19): 1245–1254.

18. Haeusler KG, Huttner HB, Kuramatsu JB. Comment on 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2019; 40 (25): 2092–2092.

19. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020; 36 (5): 596–624.

20. Hwang AY, Dave CV, Smith SM. Use of prescription medications that potentially interfere with blood pressure control in new-onset hypertension and treatment-resistant hypertension. *American journal of hypertension*. 2018; 31 (12): 1324–1331.

21. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, et al. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nature Reviews Nephrology*. 2018; 14 (7): 428–441.

22. Ruilope LM, Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, et al. Resistant hypertension: new insights and therapeutic perspectives. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020; 6 (3): 188–193.

23. Chernova I, Krishnan N. Resistant hypertension updated guidelines. *Current Cardiology Reports*. 2019; 21 (10): 1–10.

24. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *American journal of hypertension*. 2015; 28 (3): 355–361.

25. Sheth G, Joshi K. Role of spironolactone in patients with resistant hypertension: A narrative review. *Heart India*. 2021; 9 (1): 3–11.

26. de la Sierra A, Armario P, Oliveras A, et al. Antihypertensive drug use in resistant and nonresistant hypertension and in controlled and uncontrolled resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018; 36 (7): 1563–1570.

27. Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA study. *Advances in Therapy*. 2017; 34 (7): 1753–1763.

28. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clinical drug investigation*. 2014; 34 (10): 701–708.

29. Narita K, Hoshide S, Kario K. Association of treatment-resistant hypertension defined by home blood pressure monitoring with cardiovascular outcome. *Hypertension Research*. 2022; 45 (1): 75–86.

30. Kario K, Hoshide S, Narita K, et al. Cardiovascular prognosis in drug-resistant hypertension stratified by 24-hour ambulatory blood pressure: the JAMP study. *Hypertension*. 2021; 78 (6): 1781–1790.

31. Kreutz R, Scholze J, Douros A. Single-pill triple fixed dose combination therapy with single component drug monitoring in treatment-resistant hypertension: a pilot study. *Current Vascular Pharmacology*. 2018; 16 (2): 197–203.

*Стаття надійшла до редакції 18.01.2023*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.12](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.12)

А. О. Остапенко, Ю. О. Клицинова, О. С. Кульбачук

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

A. O. Ostapenko, Yu. O. Klitsunova, O. S. Kulbachuk

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

## ХРОНОСТРУКТУРА ТА ЦИРКАДНІ РИТМИ ПАРАМЕТРІВ ЗГОРТУЮЧОЇ СИСТЕМИ І НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

### Chronostructure and circadian rhythms of the parameters of the coagulation system and neurohumoral regulatory systems determining diurnal profile of blood pressure

#### Реферат

Ця оглядова стаття присвячена дослідженню добових ритмів параметрів системи гемостазу і гуморальних вазоактивних факторів, що визначають добовий профіль артеріального тиску. Публікації вказують на наявність циркадних ритмів активності вегетативної нервової системи, системи ренін-ангіотензин-альдостерон у здорової людини. Максимальна активність плазмових катехоламінів спостерігається в денний час, мінімальна – вночі. Активність реніну плазми і концентрація альдостерону поступово знижуються протягом дня, досягає мінімального значення о 4 годині дня з подальшим збільшенням протягом ночі з піком о 8 годині ранку. Добовий хід ангіотензин-конвертуючого ферменту характеризується монофазною кривою з максимальною активністю у вечірній час і мінімумом вночі. Були фізіологічні особливості хронобіологічних характеристик гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Всі показники прогресуючої коагуляції і антикоагулянтної системи крові показали виражений експресивний зсув гіперкоагуляції у пацієнтів ввечері і вночі. Коливання рівнів інсуліну і глюкози протягом 24 годин також схильні до добового ритму, тобто максимальна концентрація спостерігається вдень, мінімальна – вночі.

#### Abstract

The article is devoted to circadian rhythms of parameters of the hemostatic systems and humoral vasoactive factors determining diurnal profile of blood pressure. Researches indicate the presence of circadian rhythms of activity of autonomic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy human. Plasma catecholamines maximal activity is observed during the daytime, minimal one at night. Plasma renin activity and aldosterone concentration gradually decreases during the day, reaching its minimum at 4 p. m., followed by increase overnight to a peak at 8 a. m. Angiotensin-converting enzyme diurnal pattern is characterized by monophasic curve with maximal activity in the evening and minimum at night. Physiological features of hemostasis chronobiological characteristics in patients with coronary heart disease are present. All indexes of progressing coagulation and anticoagulation blood system has shown pronounced expressive shift of hypercoagulations in patients in the evening and at night. Fluctuations of insulin and glucose levels during 24 hours are also subject to circadian rhythm, i.e. maximal concentration is observed during the daytime, minimal one at night. Such diurnal rhythms are characteristic for patients without complicated arterial hypertension.



Такі добові ритми характерні для пацієнтів без ускладненої артеріальної гіпертензії. Але порушення циркадних ритмів гуморальних факторів можуть ще більше порушувати циркадний профіль кров'яного тиску. Показано, що хроноterapia сприяє подальшому розвитку принципу індивідуального підходу до лікування пацієнтів.

**Ключові слова:** хрономедицина, циркадний біоритм, кров'яний тиск, ішемічна хвороба серця, процес гемокотагуляції, мелатонін, глюкоза, катехоламіни.

*However, circadian rhythms disturbances of humoral factors may further violate the circadian profile of blood pressure. It is pointed out that chronotherapy promote further development of the principle of individual treating approach.*

**Keywords:** chronomedicine, circadian biorhythms, blood pressure, coronary heart disease, hemocoagulation process, melatonin, glucose, catecholamines.

## ВСТУП

Почасова організація фізіологічних процесів є фундаментальною закономірністю життєдіяльності організмів, їй притаманні всі рівні організації живої речовини – від молекул до системних структур. Формування біологічної часової системи відбувається за певною генетичною програмою і корелює з онтогенезом.

Фундаментальною властивістю всіх живих систем є біологічна ритмічність, яка забезпечує адаптацію організму до зовнішнього середовища. Під впливом постійно повторюваних впливів факторів зовнішнього середовища, що утворюють екзогенні ритми, в процесі еволюції в живих системах виникли структурні і функціональні організації, які здійснюють ендогенні ритми.

Фактори, які впливають на ритмічність процесів, що відбуваються в живому організмі, називаються синхронізаторами. Вони визначаються як періодичні екзогенні сигнали, що використовуються організмом для калібрування періоду внутрішнього біологічного годинника. Найважливішими синхронізаторами є зміна світла і температури, тривалість денного фотоперіоду [1].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Описати добові ритми параметрів системи гемостазу і гуморальних вазоактивних факторів, що визначають добовий профіль артеріального тиску.

## ОБГОВОРЕННЯ

Вивченням біоритмів живих систем, їх взаємозв'язку з ритмами, які існують в природі, займається відносно недавня наука – хронобіологія, невід'ємною частиною якої є хрономедицина. Останній, за допомогою використання хронобіологічних параметрів, в основному вирішує проблеми, пов'язані з поліпшенням діагностики, профілактики та лікування патологічних станів у людини. В даний час в організмі людини виявлено понад 500 біоритмів на різних структурних рівнях: клітинному, тканинному, органному, організмальному [8]. Біоритми характеризуються

широким діапазоном періодів – від мілісекунди до декількох років. У зв'язку з цим виділяють низько-, середньо- і високочастотні біоритми [9].

Провідне місце серед біоритмів займає циркадний (лат. *circa* – про, *dies* – доба) – добовий ритм з періодом близько 24 годин [10]. Біоритм з періодом, близьким до 24 годин, називається циркадним (пери-добовим) [5]. Цей термін був запропонований американським вченим F. Halberg (1969) після того, як було встановлено, що у людини, ізольованого від зовнішнього світу, перш за все від природного світла, і живе у вільному режимі, тривалість циклу сон-неспанья, регульованого тільки самопочуттям (бажанням спати або не спати), становить в середньому 25 годин, тобто дуже близький до добового періоду. Більшість фізіологічних і біохімічних процесів в організмі людини природним чином змінюються протягом доби. Біологічне значення природних добових коливань фізіологічних функцій полягає в забезпеченні високої активності, витривалості і працездатності людини вдень і, відповідно, відпочинку і відновлення вночі [17].

Вивчення періодичності фізіологічних і патофізіологічних процесів має важливе значення як для теоретичної, так і для практичної медицини. Результати багатьох досліджень показують, що існує зв'язок між захворюваністю, частотою загострення захворювань і біоритмами [1, 20].

Ритми зміни функцій організму визначаються інтенсивністю процесів саморегуляції функціональних систем, які своєю діяльністю забезпечують стабільність різних показників внутрішнього середовища і адаптацію. Кожна функціональна система має свій ритм, тісно пов'язаний з ритмами діяльності інших взаємопов'язаних з нею систем, що проявляється, перш за все, в кореляційних відносинах цих ритмів [5]. Тому вивчення організації фізіологічних функцій в часі є одним з важливих підходів до вивчення основних закономірностей життєдіяльності людського організму.

Як відомо, багато патологічних процесів супроводжуються змінами тимчасової організації фізіологічних функцій, а порушення координації ендогенних ритмів фізіологічних функцій є однією з причин розвитку патологій.

Циркадний ритм притаманний всім показникам функціонування серцево-судинної системи – частоті серцевих скорочень, будові серцевого ритму, об'ємної швидкості кровотоку, артеріального тиску (АТ). Протягом доби змінюється не тільки активність окремих ланок кровоносної системи, але і їх реакційна здатність, чутливість до різних впливів – фізичних навантажень, вазоактивних речовин [2].

Провідну роль в координації циклічних процесів в організмі відіграють циркадні коливання функціональної активності нервової системи. Добові коливання тону вегетативної нервової системи (ВНС) тісно пов'язані зі світло-темним циклом і, відповідно, сном-неспанням. Тон симпатичної частини ВНС переважає в період денної активності, парасимпатичної – під час нічного сну. ВНС і взагалі моноамінергічна (дофамін, норадреналін, гістамін, серотонін) системи відповідають за інтеграцію механізмів біологічної тимчасової організації. Біоритм цих систем формується під впливом комплексу взаємодій з провідними ритмоводіями в організмі – епіфізом, в якому виробляється мелатонін, і іншими структурами центральної нервової системи (ЦНС), яка є основним генератором ендogenous циркадних ритмів. Саморегулюючий період коливань діяльності центральної нервової системи становить приблизно 24 години. Виділяють 3 ключові компоненти формування тимчасової біологічної структури [2]:

- ендogenous, генетично обумовлені коливання фізіологічних процесів;
- фоторецепторні клітини, через які внутрішні коливання синхронізуються зі світло-темним циклом;
- нейроендокринні і нервові ефектори, найважливішими з яких є клітини епіфіза пінеалцитів і синтезований ними мелатонін.

Синтез мелатоніну з подальшим негайним викидом в кров відбувається тільки в темний час доби, максимум – в другій половині ночі, його циркуляція є важливим нейроендокринним маркером початку, кінця і тривалості темного періоду для біологічної організації хребетних. Циркадний ритм синтезу мелатоніну регулюється передачею нервового імпульсу від фоторецепторних клітин сітківки через ретино-гіпоталамічний тракт в центральну нервову систему за безпосередньої участі моноамінів [13].

Координація численних ритмічних процесів в організмі здійснюється також за рахунок циклічної активності гіпоталамо-гіпофізарної ланки ендокринної системи. Гіпоталамус за допомогою рилізінг-гормонів регулює тропні функції аденогіпофіза. Відповідно до циркадних ритмів центрального гіпоталамо-гіпофізарного зв'язку змінюється секреторна діяльність периферичних залоз внутрішньої секреції [5]. Добові коливання також відчуває реактивність ендокринної

системи. Протягом доби змінюється співвідношення вільних і пов'язаних форм гормонів, їх обмін речовин і чутливість гормональних рецепторів [1].

*Циркадний ритм артеріального тиску.* Коливання артеріального тиску протягом доби схильні до чіткого циркадного ритму. Крива добового профілю артеріального тиску в денний час утворює плато з двома піками – від 9 до 11 і від 18 до 19 годин. Після 19 годин артеріальний тиск починає знижуватися і досягає мінімуму 2–4 годин. Потім виражене підвищення артеріального тиску спостерігається в ранні ранкові години: приблизно в період від 4 до 10 години артеріальний тиск підвищується від мінімальних нічних значень до денного [28]. Отже, регулярні і стабільні коливання артеріального тиску протягом доби як у здорових осіб, так і у більшості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) мають двофазний ритм, який характеризується нічним зниженням артеріального тиску на 10–20% в порівнянні з середньодобовим рівнем. Вираженість двофазного ритму оцінюється ступенем зниження артеріального тиску в нічний час у відсотках – добовому показнику. Залежно від значення добового показника виділяють чотири типи циркадного ритму артеріального тиску у хворих на гіпертонію. Добовий ритм у більшості пацієнтів з есенціальною гіпертензією (ЕГ) характеризується ковшкоподібним поглибленням кривої артеріального тиску в нічний час доби (добовий показник варіюється в межах 10–20%), в англійській літературі пацієнтів з таким профілем артеріального тиску відносять до «ведмедиця» (dip – занурення). Таке ж зниження артеріального тиску в нічний час, в порівнянні з денним, характерно для здорових особин.

Пацієнти з недостатнім зниженням артеріального тиску в нічний час (добовий показник менше 10%) позначаються як «неведмедики». Такий добовий профіль артеріального тиску характерний для пацієнтів з важкою формою гіпертонічної хвороби, її злоякісним перебігом, деякими видами вторинної гіпертензії (реноваскулярна гіпертензія, первинний альдостеронізм, синдром Кушинга, феохромоцитома) [16, 17]. Вираженість двофазного ритму залежить від віку і раси: у літніх людей і афроамериканців часто відсутнє нічне зниження артеріального тиску [24].

Пацієнтам з надмірним зниженням артеріального тиску в нічний час (добовий показник перевищує 20%) позначають «переморозити». У таких хворих набагато частіше спостерігаються гіпоперфузійні ішемічні ускладнення, особливо при супутніх атеросклеротичних ураженнях судин серця і головного мозку [21]. Хворі на нічну гіпертензію відносяться до групи нічних пікерів, їх артеріальний тиск вночі перевищує такий в денний час, тому добовий показник негативний.

Коливання артеріального тиску вночі залежать від фази сну. У першій половині ночі переважає глибокий сон, в цей період артеріальний тиск знижується до мінімуму. У другій половині ночі переважає неглибокий сон, який пов'язаний з короткими епізодами підвищення артеріального тиску у відповідь на зовнішні подразники. У дослідженні з використанням внутрішньоартеріального моніторингу у осіб з нормальним артеріальним тиском було встановлено, що ранкове підвищення артеріального тиску відбувається до пробудження [21]. Ранковий пік артеріального тиску обумовлений циркадними ритмами симпатoadреналової системи і нейрогуморальними вазоактивними речовинами. Вранці активність  $\alpha$ -адренорецепторів підвищується, значно підвищується концентрація катехоламінів, активність реніну і рівень кортизолу в плазмі крові [22, 30].

*Катехоламіни.* Перші дослідження, присвячені вивченню циркадного ритму катехоламінів, були опубліковані в середині 70-х років ХХ століття. Більшість авторів, які вивчали добовий ритм виведення адреналіну і норадреналіну з сечею, описують його як синусоїду з максимумом в денний час і мінімумом вночі. Було відмічено, що акрофаза виведення катехоламінів з сечею настає в 12–18 годин, їх секреція від 4 до 6 годин мінімальна. Один з перших циркадних ритмів адреналіну і норадреналіну в крові був вивчений Г. Г. Гарліардіно (1984), для визначення концентрації катехоламінів в крові був використаний флюориметричний метод. Встановлено наявність циркадного ритму як адреналіну, так і норадреналіну. Біоритм норадреналіну характеризувався відносно низькою амплітудою коливань. Було виявлено два піки секреції норадреналіну – з 8 до 14 години і з 18 по 22 години, що відповідало акрофазам артеріального тиску. Секреція адреналіну під час неспання також була двофазною з максимумами опівдні і між 20 і 23 годинами. Вночі вміст катехоламінів в крові був мінімальним. У дослідженнях з використанням більш точної радіоензимної методики вивчення катехоламінів була підтверджена добова періодичність коливань рівня адреналіну і норадреналіну в плазмі. Ряд авторів показали, що циркадні ритми плазмової концентрації як адреналіну, так і норадреналіну були двофазними, акрофаза виявлялася при 11 годині і між 18 і 21 годинами; з 22 до 6 години секреція катехоламінів була найменшою. Garliardino G. і співавтори відзначили найвищі рівні катехоламінів в період щоденної активності (від 8 до 20 годин). Секреція норадреналіну була мінімальною о 01,30–02,50, адреналіну – о 02,45–03,55. При цьому була встановлена чітка кореляція між ритмами цих нейрогормонів ( $r = 0,49$ ;  $P < 0,001$ ) [8].

Kario K. та співавтори встановили існування циркадних ритмів адреналіну і норадреналіну

в крові і сечі, а акрофази рівня цих нейрогормонів в обох біологічних середовищах збіглися. Доведено провідну роль вищих центрів головного мозку в регуляції і формуванні циркадних ритмів, зокрема ритму симпатoadреналової системи [19]. У більшості пацієнтів, у яких внаслідок травми або запального процесу розпалася діяльність центральної нервової системи до рівня середнього мозку, не спостерігалася добового ритму виведення адреналіну і норадреналіну. Важливою ланкою регуляції добових коливань вмісту катехоламінів є гормон епіфізу мелатонін, який може пригнічувати активність симпатoadреналової системи, безпосередньо впливаючи на синтез норадреналіну і серотоніну в гіпоталамусі [2, 22]. Процеси кон'югації катехоламіну також схильні до певної добової періодичності. У осіб з нормальним артеріальним тиском циркадний ритм катехоламіну сульфатів протилежний ритму біологічно активних вільних катехоламінів. У першій половині ночі відзначався пік вмісту сульфокон'югатів в плазмі, перед тим як прокинутися на тлі значного підвищення концентрації вільних катехоламінів, рівень їх пов'язаних форм знизився. Так, нічне зниження рівня біологічно активних катехоламінів може бути обумовлено ендogenous системою сульфокон'югації і навпаки, дезактивація цієї системи в більш пізній період сну сприяє значному ранковому підвищенню концентрації циркулюючих активних катехоламінів [22].

Синхронізуючі фактори, такі як сон і неспання, впливають на циркадну динаміку секреції катехоламінів. Ряд авторів відзначав інверсію циркадного ритму секреції норадреналіну зі зменшенням періоду неспання на нічний, а сон – на денні години [14]. При цьому найбільша концентрація гормону спостерігалася з опівночі до 7 години, найнижча – при 10,30 і 15 годинах. Однак Hasting M. N. і співавтори показали, що секреція адреналіну не залежить від циклу сон-неспання і від переходу з лежачого положення в положення стояче, в той час як рівень норадреналіну значно підвищується при пробудженні і зміні положення тіла [15].

Добовий профіль тону симпатичної частини ВНС визначається не тільки циркадною мінливістю секреції катехоламінів, а й ритмічністю кількості рецепторів. Виявлено циркадні коливання кількості  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів, мускаринових і дофамінових рецепторів в мозку щурів. Їх ритми мають ендogenous походження і корелюють, але не так близько, як очікувалося, з концентрацією метаболітів норадреналіну і дофаміну в крові [1].

Існує думка, що з віком циркадний характер секреції катехоламінів не змінюється. Однак у літніх людей (60–82 роки) спостерігалася значне підвищення середньодобової концентрації норадреналіну в крові в порівнянні з такими



у молодих, при цьому адреналін-мезор не змінюється.

Циркадний ритм активності катехоламінів у пацієнтів з неускладненим ЕГ подібний до біоритму у здорових осіб. G. Natali і співавтори встановили, що у хворих на ЕГ екскреція катехоламінів з сечею не відрізнялася від такої в контрольній групі, тільки акрофаза була зміщена на більш пізній час (13,36 і 20,08 відповідно) [22]. На думку Garliardino G., у пацієнтів з ЕГ статистично значущий біоритм концентрації норадреналіну визначався максимум від 6 до 18 годин і мінімум вночі [11]. Встановлено чітку кореляцію вмісту норадреналіну і артеріального тиску протягом доби. Зв'язок між концентрацією норадреналіну і артеріальним тиском як у здорових осіб, так і у пацієнтів з неускладненими ЕГ підтверджується іншими дослідниками за допомогою щоденного амбулаторного моніторингу [27].

*Циркадний ритм ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.* Cugini P. і співавтори (1988) встановили чітку циркадну залежність від активності реніну плазми (АРП), яка поступово знижується в денний час з мінімумом 16 годин і підвищується вночі максимум з 8 годин [7]. Наступні дослідження підтвердили, що максимум вмісту АРП і альдостерону відбувається вночі і в ранкові години [10]. Більшість авторів вважають, що секреція реніну і альдостерону істотно не змінюється в денні та вечірні години. Однак Follenius M. і співавтори виявили, що протягом приблизно 20 годин у здорових людей рівень альдостерону в плазмі найнижчий. Встановлено тісний зв'язок між нічними коливаннями АРП і внутрішньою будовою сну: повільна фаза сну супроводжується підвищенням активності АРП, швидка фаза супроводжується її зниженням [14].

Ендогенний циркадний ритм АРП обумовлений ступенем реакції організму на зовнішні впливи (зміна положення тіла). Домінуючим модулятором циркадного ритму альдостерону є добовий профіль секреції АКТГ, максимальна секреція якого відзначається вночі. У цей час доби АКТГ є потужним стимулятором секреції альдостерону, а в денний час додатковим регулятором є РААС [18]. Циркадні ритми АРП ангіотензину-II і альдостерону також залежать від активності симпатичної частини АНС, яка контролює процеси вивільнення цих гормонів [16].

В кінці 80-х років з'явилися повідомлення про те, що активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) також схильна до змін протягом доби. На думку різних авторів, циркадний ритм активності АПФ представлений монофазною кривою з акрофазою у вечірні години – 16,30, 18,30 і 20,48 і мінімумом в нічний час [24, 28]. Встановлено зворотну залежність між акрофазами АРП і альдостерону, з одного боку, і АСЕ, з іншого. H. Schunkert і співавтори виявили зв'язок між циркадним ритмом АПФ і артеріальним

тиском як у здорових осіб, так і у пацієнтів з ЕГ [25].

Дослідники відзначили вплив віку на циркадний ритм функціональної активності РААС. Unger T. і співавтори повідомляють, що середньодобове значення і амплітуда коливань АРП зменшуються у літніх людей. Кілька робіт присвячено вивченню циркадних ритмів РААС у хворих на ЕГ [31]. При дослідженні добових коливань АРП і вмісту альдостерону в плазмі крові у пацієнтів з ЕГ на різних стадіях захворювання було встановлено, що в міру прогресування ЕГ середньодобовий АРП знижувався, хоча зміст альдостерону істотно не змінювався [21]. У пацієнтів зі стадіями ЕГ III–III стадії секреція АРП-акрофази та альдостерону перейшли на ранні нічні години (відповідно 02,10 – 02,48). Крім того, у пацієнтів з ЕГ, на відміну від здорових осіб, не спостерігалося зниження середньодобового значення і амплітуди коливань АРП з віком.

Ряд авторів відзначають різноспрямованість циркадних ритмів АРП у хворих на ЕГ залежно від його початкового значення [5, 6]. У хворих з спочатку низьким АРП циркадний ритм був збочений, мінімальні показники спостерігалися вранці, максимальні – ввечері; при спочатку високому АРП – одноманітності показників протягом дня. Тільки у пацієнтів з спочатку нормальним АРП коливання показника були близькі до нормального ритму.

Вплив фармакологічних препаратів на добовий ритм РААС недостатньо вивчено. Було встановлено, що при використанні каптоприлу змінюється циркадний ритм АРП, активність АПФ і секреція альдостерону. При введенні пропранололу в дозі 160 мг/добу знижується середньодобовий АРП, зменшується вміст альдостерону і амплітуда добових коливань цих показників [5, 6]. При цьому в більшості спостережень відзначалося зникнення циркадної періодичності коливань АРП і рівня альдостерону як у здорових осіб, так і у хворих на гіпертонію. При зниженні вмісту натрію в раціоні значно збільшувався середньодобовий АРП і амплітуда коливань в ньому і рівень альдостерону.

Система регуляції циркадних циклів зміни показників згортання крові включає механізми регуляції обміну речовин

Питання етіології, патогенезу ішемічної хвороби серця (ІХС) описані багатьма авторами. Встановлено провідну роль атеросклерозу в патогенезі ІХС. Чималу роль в цьому процесі відіграють зміни в системі згортання крові і фібриноліз [1, 3].

Накопичено певний клінічний досвід, що вказує на певну закономірність у розвитку так званих «серцево-судинних катастроф» в певний час доби [32].

При дослідженні гемостазу, як при фізіологічних, так і при патологічних станах, відзначається його виражена добова мінливість. У пацієнтів з різними патологіями (ревматизм,



декомпенсовані вади серця, хронічний пієлонефрит, цукровий діабет, хірургічні захворювання) незалежно від віку визначаються однакові види зміни добового ритму показників гемостазу: підвищення активності системи згортання крові в період з 18 до 6 години (особливо від 22 до 3 годин). У зв'язку з цим дослідження процесу гемокоагуляції в динаміці протягом доби у хворих на ІХС видається дуже актуальним [3].

Це важливо з точки зору виявлення найбільшого ступеня ризику тромбозів в той чи інший час доби і можливості їх своєчасної корекції.

У пацієнтів з ІХС з ЕГ виникають:

1) підвищення процесів згортання крові в полуденний, денний, вечірній і нічний час протромбіну, тромбінового часу, вмісту фібриногену і рівня фібриногену B;

2) зниження фібринолітичної активності вранці і вдень і її значне пригнічення в другій половині дня, ввечері і вночі, а також зниження рівня вільного гепарину одночасно;

3) всі перераховані вище зрушення в основних показниках системи згортання і антикоагуляції крові свідчать про виражений зсув гіперкоагуляції в денний, вечірній і нічний час у хворих на ІХС з ЕГ;

4) досягнення хронобіології і хрономедицини можуть бути успішно використані в роботі практикуючих лікарів, методи хронотерапії дозволяють підвищити ефективність лікування при зниженні доз застосовуваних препаратів, в результаті чого знижуються їх побічні ефекти, а лікування обходиться дешевше;

5) хронотерапія у хворих на ІХС з ЕГ сприяє подальшому розвитку принципу індивідуального підходу до їх лікування [33].

Порушення цієї тимчасової динаміки (хронопатологія) може бути маркером або предиктором деяких патологічних станів, що відкриває новий напрямок теоретичних і прикладних досліджень [4].

Наявність цукрового діабету навіть при легкій гіпертонії значно підвищує ризик летального результату, змушуючи лікарів прагнути до більшого зниження артеріального тиску.

У третьому розділі рекомендацій Європейської асоціації серця (2003) зазначено: «... наприклад, 65-річний чоловік з цукровим діабетом і стенокардією з артеріальним тиском 145/90 мм рт. має ризик серцево-судинної захворюваності та смертності в 20 разів більший, ніж у 40-річного чоловіка з таким же артеріальним тиском і без додаткових факторів ризику і серцево-судинної патології... навпаки, 40-річний чоловік з артеріальним тиском 170/105 мм рт. має лише 2–3-кратний ризик серцево-судинної захворюваності та смертності, ніж його ровесник з артеріальним тиском 145/90 мм рт. та аналогічні фактори ризику» [13]. Крім того, мета-аналіз великих проспективних досліджень показав,

що приєднання мікроальбумінурії до діабету, що свідчить про початок нефропатії, подвоює ризик смерті пацієнтів. (Biston P. та співавтори, 1996) [3].

Як показано в дослідженні Roennenberg T. (2003), лікування БАБ і діуретиків у пацієнтів з гіпертонічною хворобою дозволяє знизити ризик серцево-судинних ускладнень на 34% як при наявності, так і за відсутності супутнього діабету. Однак у діабетиків справжня частота виникнення подібних ускладнень після активного лікування залишалася в 1,5 рази вище, ніж у хворих на гіпертонію без цукрового діабету до початку терапії. Іншими словами, необхідно шукати більш активні методи гіпотензивної терапії гіпертонічної хвороби і цукрового діабету [24].

*Циркадний ритм інсуліну і глюкози в крові.* Доведено, що коливання рівня інсуліну в крові схильні до добової періодичності [3]. Максимальна концентрація гормону в крові відзначається вдень, а мінімальна – вночі. З біоритмом рівня інсуліну в крові тісно співвідносяться добові ритми вмісту глюкози. Biston P. і співавтори розглянули групу здорових чоловіків і жінок похилого віку – в середньому (77 ± 8) років – які були адаптовані до лікарняних умов з триразовим харчуванням. Було встановлено, що добовий ритм вмісту інсуліну представлений монофазною кривою з акрофазою в період від 12 до 20 годин і мінімумом вночі. Циркадний ритм рівнів глюкози схожий з ритмом інсуліну: максимальні значення фіксуються в денний час, мінімальні – вночі. Однак акрофаза добової динаміки інсуліну протягом декількох годин передуює акрофазі глюкозного ритму, який відзначається від 16 до 20 годин [30].

Питання про регуляцію циркадних ритмів інсуліну і глюкози не вивчений: чи є вони наслідком ендогенного ритму або вторинними по відношенню до зовнішніх синхронізуючих факторів, таким як харчування, рухова активність, емоційний і фізичний стан. В якості моделі, що виключає вплив фактора харчування, його частоти і структури, багато дослідників використовують голодування. У більшості спостережень автори не виявили ритмічних коливань концентрації глюкози в крові у здорових голодуючих людей. При цьому хворі на цукровий діабет мають надійні добові ритми концентрації глюкози в крові з максимальним вмістом вранці, поступовим зниженням протягом дня і повторним підвищенням вночі. Вважається, що циркадний ритм глюкози пов'язаний зі ступенем толерантності до неї або активністю процесів її засвоєння і обміну речовин [33].

За допомогою глюкозотолерантного тесту при проведенні біоритмологічних досліджень показано, що рівень глюкози в крові завжди вище при введенні цукру опівдні, ніж вранці. Подібний добовий ритм відзначався і при внутрішньовенному введенні глюкози. Інсулінова відповідь на

введення глюкози (внутрішньо, внутрішньовенно) була мінімальною опівдні і ввечері. P. Biston і співавтори підтвердили наявність циркадних ритмів інсуліну і глюкози у здорових осіб на тлі потрійного прийому їжі [3]. Вранці спостерігалася позитивна кореляція між систолічним артеріальним тиском та рівнем інсуліну.

Досліджень добової динаміки інсуліну і глюкози у хворих на ЕГ немає, хоча в роботах останніх років спостерігаються виражені зміни метаболізму інсуліну і глюкози у хворих на ЕГ.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, тимчасова організація коливань артеріального тиску протягом доби формується під впливом циркадних ритмів системи згортання, симпатичної і парасимпатичної частин АНС і РААС, а також добової періодичності вмісту нейрогуморальних речовин (кортизолу, ТТГ, інсуліну, опіоїдів, вазоактивних пептидів), прямо або побічно беруть участь в регуляції артеріального тиску.

## REFERENCES

1. Chronopharmacology for the vrach, pharmacist and student: Training worker. – H.: «Title», 2016. – 316p. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/17365>.
2. Drogovoz SM, Rapoport SI, Kononenko AV, Matveeva EV, Timofeev MP, Dmitrenko SV, Buxtiyarova IP. Xronofarmakologiya naglyadno (Xronofarmakologiya v tabliczax i risunkax): Spravochnik – uchebnoe posobie. Xar'kov: Titul; 2014.
3. Biston P, Van EC, Ofek G, Linkowski P, Polonsky KS, Degaute J. Diurnal Variations in Cardiovascular Function and Glucose Regulation in Normotensive Humans. Hypertension [Internet]. 1996; 28 (5): 863–871. Available from: doi:10.1161/01.hyp.28.5.863.
4. Butz GM, Davisson RL. Long-term telemetric measurement of cardiovascular parameters in awake mice: a physiological genomics tool. Physiological Genomics [Internet]. 2001; 5 (2): 89–97. Available from: doi:10.1152/physiolgenomics.2001.5.2.89.
5. Brunel S, de CM. Diurnal rhythms in the responsiveness of hippocampal pyramidal neurons to serotonin, norepinephrine,  $\gamma$ -aminobutyric acid and acetylcholine. Brain Research Bulletin [Internet]. 1987; 18 (2): 205–212. Available from: doi:10.1016/0361-9230(87)90191-2.
6. Cassone VM. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. Trends in Neurosciences [Internet]. 1990; 13 (11): 457–464. Available from: doi:10.1016/0166-2236(90)90099-v.
7. Lim P, Dow E, Brennan G, Jung R, MacDonald T. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. Journal of Human Hypertension [Internet]. 2000; 14 (5): 311–315. Available from: doi:10.1038/sj.jhh.1001013.
8. Garliardino GG, Hernandez SR, Rebolledo OR. Circadian rhythm of urinary catecholamine excretion in healthy human. Cronobiologia. 1984; 11: 375–379.
9. Mandò C, Tabano S, Zanutto S, Pileri P, Somigliana E, Antonazzo P, et al. Angiotensin-Converting Enzyme and Adducin-1 Polymorphisms in Women With Preeclampsia and Gestational Hypertension. Reproductive Sciences [Internet]. 2009; 16 (9): 819–826. Available from: doi:10.1177/1933719109336612.
10. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma Epinephrine and Norepinephrine Concentrations of Healthy Humans Associated With Nighttime Sleep and Morning Arousal. Hypertension [Internet]. 1997; 30 (1): 71–76. Available from: doi:10.1161/01.hyp.30.1.71.
11. Wang C, Zhou X, Liu H, Huang S. Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk. Journal of Assisted Reproduction and Genetics [Internet]. 2020; 37 (12): 3121–3142. Available from: doi:10.1007/s10815-020-01971-8.
12. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. Endocrine Reviews [Internet]. 2018; 40 (3): 825–856. Available from: doi:10.1210/er.2018-00071.
13. 2003 European Society of Hypertension???European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension\*. Journal of Hypertension [Internet]. 2003; 21 (6): 1011–1053. Available from: doi:10.1097/00004872-200306000-00001.
14. Follenius M, Krauth MO, Saini J, Brandenberger G. Effect of awakening on aldosterone. Journal of Endocrinological Investigation [Internet]. 1992; 15 (6): 475–478. Available from: doi:10.1007/bf03348779.
15. Hastings MH, Duffield GE, Smith JD, Maywood ES, Ebling JP. Entrainment of the Circadian System of Mammals by Nonphotic Cues. Chronobiology International [Internet]. 1998; 15 (5): 425–445. Available from: doi:10.3109/07420529808998700.
16. Harshfield GA, Hwang C, Grim CE. Circadian variation of blood pressure in blacks: influence of age, gender and activity. J Hum Hypertens. 1990; 4 (1): 43–47.

17. William BW. Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. Totowa, New Jersey: Humana Cham; 2016.
18. Herse F, Dechend R, Harsem NK, Wallukat G, Janke J, Qadri F, et al. Dysregulation of the Circulating and Tissue-Based Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. Hypertension [Internet]. 2007; 49 (3): 604–611. Available from: doi:10.1161/01.hyp.0000257797.49289.71.
19. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal Fall of Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Damage in Elderly Hypertensive Patients. Hypertension [Internet]. 1996; 27 (1): 130–135. Available from: doi:10.1161/01.hyp.27.1.130.
20. Foster RG, Kreitzman L. Rhythms of life : the biological clocks that control the daily lives of every living thing. New Haven (Connecticut): Yale University Press; 2005.
21. Mancia G, Verdecchia P. Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure. Circulation Research [Internet]. 2015; 116 (6): 1034–1045. Available from: doi:10.1161/circresaha.116.303755.
22. Nataly G, Acitelli P, Gicogna S. Diurnal urinary excretion of catecholamines and aldosterone at arterial hypertensive patients. Cronobiologia. 1982; 9: 99–105.
23. Paciaroni M. Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. 2006; 77 (5): 677–679. Available from: doi:10.1136/jnnp.2005.077073.
24. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. Journal of Biological Rhythms [Internet]. 2003; 18 (1): 80–90. Available from: doi:10.1177/0748730402239679.
25. Schunkert H, Hense H, Muscholl M, Luchner A, Riegger AJ. Association of angiotensin converting enzyme activity and arterial blood pressure in a population-based sample. Journal of Hypertension [Internet]. 1996; 14 (5): 571–575. Available from: doi:10.1097/00004872-199605000-00005.
26. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Stroke [Internet]. 2005; 36 (6): 1218–1224. Available from: doi:10.1161/01.str.0000166048.35740.a9.
27. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal Blood Pressure Fall on Ambulatory Monitoring in a Large International Database. Hypertension [Internet]. 1997; 29 (1): 30–39. Available from: doi:10.1161/01.hyp.29.1.30.
28. Zheng L, Seon YJ, Mourão MA, Schnell S, Kim D, Harada H, et al. Circadian rhythms regulate amelogenesis. Bone [Internet]. 2013; 55 (1): 158–165. Available from: doi:10.1016/j.bone.2013.02.011.
29. Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. JAMA [Internet]. 2003; 289 (19): 2560. Available from: doi:10.1001/jama.289.19.2560.
30. Touitou Y. Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
31. Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade. Journal of Hypertension [Internet]. 2003; 21: S3–S7. Available from: doi:10.1097/00004872-200307006-00002.
32. White WB. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. Blood Press Monit. 1997; 2 (1): 47–51.
33. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. Blood Press. Monitoring. 2000; 5 (1): 17–23.

*Стаття надійшла до редакції 04.01.2023*



# 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)





