

Стенкова Наталія Федорівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра пропедевтики педіатрії № 1, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: nt_st@mail.ru

Агаманова Олена Володимирівна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра пропедевтики педіатрії № 1, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: e_atamanova@ukr.net

УДК: 616.5-003.871-08

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45312

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ІХТІОЗУ

© С. В. Дмитренко

В статті авторами запропонована модель реалізації порушень кератинізації при іхтіозі, яка обґрунтовується сучасними даними відносно молекулярно-клітинних порушень та отриманими результатами власних досліджень. Представлена модель патогенезу враховує наявність неоднорідних проявів генетичних мутацій, які спричиняють іхтіоз і може бути врахована при розробці нових напрямків терапії

Ключові слова: іхтіоз, кератинізація, генні мутації, терапія, патогенетична модель

The modern concepts of ichthyosis are rather ambiguous and need more precise definition. The modern conception of pathogenesis of ichthyosis is offered and considered in this article.

Aim. *An aim is to analyze received data of our researches about molecular disturbances of keratin on the background of ichthyosis and the current data on the pathogenesis of disease.*

Materials and methods. *An analysis of the results of research in 70 patients with ichthyosis by the methods of the flow cytometry, immunohistochemistry and by immunologic methods is presented in an article.*

Results. *Authors revealed molecular, immunologic and immunohistochemical changes that realizes the disturbance of keratinization on the background of this disease. The model of pathogenesis of the various manifestations of gene mutations that causes ichthyosis is proposed and it can be taken into account when elaborating the new directions of therapy.*

Conclusions. *Gene mutations that cause ichthyosis realizes on the background of disturbance of the cell cycle causing cornification and disturb the local and general immune reactions that summarily lead to the clinical presentations of disease*

Keywords: *ichthyosis, keratinization, gene mutations, therapy, pathogenetic model*

1. Вступ

Незважаючи на успіхи діагностики, терапія іхтіозу залишається досить важким завданням і невирішеною проблемою сучасної дерматовенерології, що зумовлено гетерогенністю даної патології. Сучасна класифікація іхтіозу включає ряд захворювань [1] з різними патогенетичними механізмами. Існуючі дослідження спрямовані на формування більш ефективних схем терапії, але вони не дають відповіді на запитання про оптимальні курси терапії [2, 3]. На наш погляд, це зумовлено недостатньо розробленою концепцією патогенезу даного захворювання, що гальмує розробку концептуально нових засобів впливу. Багатьма дослідниками підкреслюється, що не існує стандартизованих підходів до лікування іхтіозу [4], також вказується, що удосконалення знань про патогенез іхтіозу має суттєвий вплив на результативність терапії захворювання [5]. На сьогодні існують численні дослідження присвячені виявленню генетичних мутацій [6–10], які є специфічними для іхтіозу, однак залишається неясним механізм реалізації їх на молекулярно-клітинному рівні.

2. Обґрунтування дослідження

Для підвищення ефективності способів методів патогенетично обґрунтованої терапії іхтіозу необхідне створення моделі патогенетичних порушень, що виникають при даній патології із визначенням ключових точок реалізації захворювання.

3. Мета дослідження

Створення концепції патогенезу іхтіозу із врахуванням результатів власних досліджень та сучасних літературних даних відносно патогенетичних особливостей іхтіозу.

4. Матеріали та методи дослідження

Нами проведено дослідження та аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу іхтіозу у 70 хворих на іхтіоз. У всіх хворих встановлений діагноз згідно клінічних рекомендацій МОЗ України [12] та виконаний рекомендований мінімальний рівень клініко-лабораторних досліджень. Всі хворі перебували на диспансерному спостереженні у дерматолога за

місцем проживання в період 2010–2014 рр., отримували лікування згідно протоколів надання медичної допомоги населенню МОЗ України [13]. В якості ретиноїдів був застосований ретинола пальмітат в рекомендованих протоколом дозах із зростанням дози при неспішності терапії. Всім хворим проводилось ступінчасте лікування, яке полягало в першочерговому застосування місцевої терапії: ретиноїди (радевіт – ретинолу пальмітат + вітамін Е + вітамін D, редесил – ретинолу пальмітат + метилурацил, відестим – (ретинолу пальмітат) – до 12 тижнів, кератолітики (ксеріал 30 на тіло 2 рази на добу, ксеріал 50 на стопи двічі на добу), емоменти (крем гель Айсіда (фракція Дорогова) 3 рази на добу курсом не менше 30 діб). При необхідності, застосовувався ретинолу пальмітат (РП), розчин для прийому всередину в олії 100 тис. МО вітаміну А в 1 мл – 5–10 тис. МО/кг маси тіла на добу дітям, 300–400 тис. МО на добу дорослим протягом 1 міс. Далі доза знижувалася до 1/2–1/3 початкової протягом 1–2 місяців. Підтримуюча доза для дорослих становила 50–100 тис. МО на добу (до 6 міс.).

Хворим проводилось дослідження методом протокової цитометрії. Вміст ДНК (у %) в ядрах клітин шкіри досліджували методом протокової цитометрії. Суспензії ядер з клітин міокарду отримували за допомогою спеціального розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA (фірма Partec, Німеччина) відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний набір дозволяє швидко і одночасно отримувати суспензію ядер та мітити ядерну ДНК діамідінофеніліндолом (ДАФІ), який входить до його складу. В процесі приготування нуклеарних суспензій використовувались спеціальні одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (фірма Partec, Німеччина). Всі дослідження виконані на свіжому матеріалі шкіри, який промивався у фосфатно-сольовому буфері рН 7,4 (Sigma, США). Проточний аналіз проводився на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі «Partec PAS» (фірма Partec, Німеччина) в науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (НДЦ ВНМУ). Для отримання флуоресценції ДАФІ використовувалась УФ-лампа, реєстрація проводилась в УФ-спектрі. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізувалось не менше 10 тисяч подій.

Для оцінки морфологічних змін в епідермісі вивчали біопсійний матеріал хворих на іхтіоз до лікування та після ступінчастої терапії із застосуванням ретиноїдів з подальшою фіксацією його в 10 % розчині нейтраль-

ного формаліну. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, основним коричневим за Шубічем, комбінацією основного коричневого та міцного зеленого барвника, ШИК-реакції з альціановим синім, толуїдиновим синім для визначення глікопротеїнів, резорцин-фуксином за Вейгертом для виявлення еластичних волокон [11].

Проліфераційну активність клітин епідермісу оцінювали за допомогою мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену Ki-67 («DAKO», клон МІВ-1, Данія), як найчутливішого маркеру проліферації за методом Т. Scholzen [383]. В препаратах при 400-кратному збільшенні мікроскопа визначали індекс проліферації (ядерна мітка Ki-67) у 5 випадково вибраних полях зору (≥ 500 клітин), як частку у відсотках позитивно забарвлених ядер епітеліоцитів.

Вивчення кількості та розподілу в структурах шкіри основних субпопуляцій Т-клітин – CD4+, (Тхелпери/індуктори), CD8+ (цитотоксичні / супресорні Т-лімфоцити) проводили за стрептавідін-біотинним методом («DAKO», Данія, LSAB2 Systems, HRP). Для імунофенотипування використовували мишачі моноклональні антитіла проти CD4 (клон Clone 4B12), CD8 (клон C8/144B), виробництва фірми «DAKO», (Данія).

Також проведений пошук публікацій в системі «PubMed» за ключовими словами в комбінації «іхтіоз, патогенез, терапія, ДНК-цитометрія, імуногістохімічні дослідження» за останні 10 років. Було виявлено лише 14 релевантних публікацій. Отримані результати аналізувались методами статистики, що рекомендуються для когортних досліджень [12] в пакеті програм «STATISTICA 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA).

5. Результати дослідження

Отримані методом протокової ДНК-цитометрії результати дослідження показників клітинного циклу клітин шкіри дерматологічно здорових осіб та хворих на іхтіоз (табл. 1) засвідчили наявність певних особливостей даного захворювання. У дерматологічно здорових осіб виявлена значна група клітин, які знаходились в фазі G2 + M, що є передуючою до фази S і відносно невелика кількість клітинних подій зафіксовано в інтервалі SUB-G0G1 (рис. 1). Дані результати вказують на неактивний процес апоптозу в клітинах здорової шкіри, що відповідає сучасним уявленням про реалізацію процесу кератинізації в нормі.

Таблиця 1

Показники клітинного циклу (%) кератиноцитів шкіри хворих на іхтіоз та дерматологічно здорових осіб за даними проточної ДНК-цитометрії (M±σ)

Групи обстеження	Показники клітинного циклу					
	G0G1	S	G2 + M	IP	SUB-G0G1	BP
Хворі на іхтіоз (n=10)	74,70±2,52	3,89±0,96#	12,08±2,78#	25,31±2,52#	18,86±2,06#	0,18±0,03
Дерматологічно здорові особи (n=12)	85,79±3,27	2,13±0,59	21,41±2,36	14,21±3,27	8,55±2,89	0,18±0,05

Примітки (тут і в подальшому): # – позначена статистично значуща різниця ($p < 0,05$) за критерієм (Манна-Уїтні порівняно з групою дерматологічно здорових осіб)

Хоча ми не виявили відмінностей в показниках блоку проліферації у дерматологічно здорових та пацієнтів з іхтіозом, який визначається за співвідношенням клітин, що перебувають в S фазі та G2+M фазі, найбільш істотними відмінностями виявились в показниках деградації ДНК – інтервалу SUB-G0G1. Більше ніж удвічі цей показник у хворих на іхтіоз перевищував показник у дерматологічно здорових осіб ($p < 0,05$), що свідчить про важливу роль саме активації апоптозу клітин шкіри на дерматоз.

Роль проліфераційного компонента в механізмі формування гіперкератозу при іхтіозі залишається до кінця нез'ясованою. З метою вивчення інтенсивності утворення зроговілого епітелію і виразності відлущування рогового шару, що відображають мітотичну активність базальних і остистих клітин епідермісу, нами застосований імуногістохімічний метод з використанням маркера проліферації Ki-67, оскільки він виявляється у всі активні фази клітинного циклу (G_1 , S, G_2 та M), але відсутній у фазі спокою (G_0). Цьому маркеру надається перевага відносно PCNA, який бере участь у репарації ДНК, що може відбуватися в G_0 -фазі клітинного циклу.

Встановлено (табл. 2), що у хворих на бульозну форму іхтіозиформної еритродермії виявлялася підвищена проліферація епітеліоцитів за Ki-67 в базальному шарі, яка місцями виходила за його межі й реєструвалася також і в остистих епітеліоцитах, останнє не було характерним для пацієнтів з вульгарним іхтіозом, у яких спостерігали слабку та помірну експресію Ki-67 ($0,807 \pm 0,056$, $p < 0,001$ проти $0,412 \pm 0,035$ з вульгарним іхтіозом та $0,368 \pm 0,38$ з сухою формою іхтіозиформної еритродермії відповідно, $p < 0,001$), що свідчило про суттєві порушення оновлення епітелію.

Виявилось, що після проведення ступінчастого лікування ретиноїдами проліфераційна активність базальних епітеліоцитів за Ki-67 достовірно зменшувалася ($0,401 \pm 0,038$, $p < 0,001$), у порівнянні з сухим типом, при якому спостерігали також зниження проліферативної активності базальних кератиноцитів, проте відмінності були недостовірними ($p < 0,1$).

Таблиця 2

Динаміка показників індексу проліфераційної активності клітин (за Ki-67) епідермісу на фоні терапії

Клінічні форми іхтіозу	Індекс проліфераційної активності		P (до та після терапії в групі)
	До лікування (n=10)	Після лікування (n=10)	
Вульгарний іхтіоз	$0,412 \pm 0,035$	$0,321 \pm 0,025$	$< 0,05$
Іхтіозиформна еритродермія небульозна форма	$0,368 \pm 0,38$	$0,261 \pm 0,023$	$< 0,1$
Іхтіозиформна еритродермія бульозна форма	$0,807 \pm 0,029$	$0,401 \pm 0,038$	$< 0,001$
P (між показниками різних груп)	$< 0,001$	$< 0,05$	

В результаті проведеного імуногістохімічного аналізу щільності розташування лімфоцитів зафіксовано статистично достовірне підвищення кількості хелперних (CD4+) і супресорних цитотоксичних (CD8+) лімфоцитів в епідермісі і в дермі у хворих на іхтіоз (табл. 3). При вивченні їх розподілу в епідермальному і дермальному шарах шкіри виявлено, що лімфоцити, локалізовані в епідермісі, представлені переважно хелперно-індукованими (CD4+) клітинами, а лімфоцити, локалізовані в дермі, представлені як фракцією CD4+, так і CD8+ клітин. При аналізі біоптатів шкіри хворих, отриманих після проведеного ступінчастого лікування з використанням ретиноїдів, спостерігали статистично значуще зменшення кількості субпопуляцій T-лімфоцитів у хворих. У пацієнтів кількість CD4+ хелперних лімфоцитів достовірно ($p < 0,001$) знижувалося до $350,0 \pm 81,22$. Кількість CD8+ цитотоксичних лімфоцитів також достовірно знижувалося з $510,0 \pm 90,0$ до $250,0 \pm 52,17$ ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка показників щільності лімфоцитів дерми та епідермісу на фоні терапії ретиноїдами

Клінічні форми іхтіозу	T-хелпери (CD4)		P	T-супресори (CD8)		P
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
Вульгарний іхтіоз	230 ± 36	210 ± 34	$< 0,1$	90 ± 43	70 ± 42	$< 0,1$
Іхтіозиформна еритродермія небульозна форма	440 ± 81	380 ± 61	$< 0,1$	310 ± 85	230 ± 73	$< 0,1$
Іхтіозиформна еритродермія бульозна форма	790 ± 11	350 ± 81	$< 0,001$	510 ± 90	250 ± 52	$< 0,05$
P	$< 0,001$	$< 0,05$		$< 0,001$	$< 0,001$	

6. Обговорення результатів

Отже, підводячи підсумки, можемо констатувати наявність молекулярних, цитологічних та імунологічних порушень, які послідовно вказують на комплексні порушення кератинізації. Одночасне посилення процесів синтезу ДНК та деградації ДНК свідчать про прояви неефективного утворення клітин шкіри, які реалізуються потім на рівні морфо-гістологічних змін. Отримані дані про підвищений вміст імунних клітин в шкірі пацієнтів до лікування підтверджує наявність запального компоненту, як суттєвої ланки реалізації місцевих процесів на рівні кератиноцитів і їх взаємодії із імунними регулюючими клітинами. Це припущення підтверджується суттєвим зменшенням місцевих проявів інфільтрації T-лімфоцитами на фоні загальноновизнаної патогенетично обґрунтованої терапії ретиноїдами. Про тісний взаємозв'язок проліферації та інфільтрації імунними клітинами свідчить і підвищення індексу проліферації до терапії і, відповідно, його зниження на фоні терапії ретиноїдами.

За результатами дослідження можемо запропонувати оригінальну схему патогенезу іхтіозу, що враховує сучасні відомості про цитогенетичні аномалії, а

також дані відносно внутрішньоклітинних, клітинних та гістологічних порушень (рис. 1).

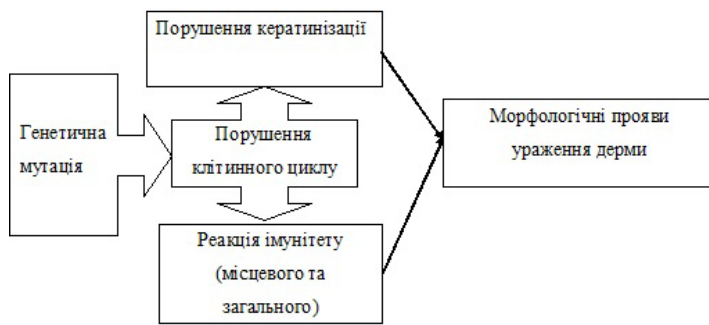


Рис. 1. Схема основних патогенетичних ланок ураження шкіри при іхтіозі

Запропонована схема патогенезу іхтіозу враховує, на наш погляд, найсуттєвіші молекулярно-клітинні механізми, які вимагають безпосередньої корекції. Застосування ретиноїдів, які на сьогодні розглядаються як найбільш ефективні препарати щодо терапії іхтіозу [2], призводить до зменшення запальної реакції та проліферативної активності кератиноцитів, тобто є патогенетично обґрунтованим.

7. Висновки

1. Генетичні мутації, які спричиняють іхтіоз, реалізуються на фоні порушення клітинного циклу.
2. Дефектні гени викликають одночасне порушення кератинізації і місцевих та загальних імунних реакцій, які сумарно призводять до клінічних проявів хвороби.

Література

1. Oji, V. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009 [Text] / V. Oji, G. Tadani, M. Akiyama, C. Blanchet Bardon, C. Bodemer, E. Bourrat et al. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2010. – Vol. 63, Issue 4. – P. 607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020
2. Hernández-Martin, A. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris [Text] / A. Hernández-Martin, B. Aranegui, A. Martin-Santiago, I. Garcia-Doval // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 69, Issue 4. – P. 544–549. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.017
3. Жерносек, В. Ф. Наследственный икhtiоз: классификация, клинические проявления, диагностика, лечение [Текст]: учеб. метод. пос. / В. Ф. Жерносек, Е. В. Ламеко, А. С. Почкайло. – Минск: БелМАПО, 2014. – 52 с.
4. Oji, V. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options [Text] / V. Oji, H. Traupe // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2009. – Vol. 10, Issue 6. – P. 351–364. doi: 10.2165/11311070-000000000-00000
5. Chamcheu, J. C. Progress towards genetic and pharmacological therapies for keratin genodermatoses: current perspective and future promise [Text] / J. C. Chamcheu, G. S. Wood, I. A. Siddiqui, D. N. Syed, V. M. Adhami, J. M. Teng, H. Mukhtar // *Experimental Dermatology*. – 2012. – Vol. 21, Issue 7. – P. 481–489. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01534.x

6. Brown, S. J. One remarkable molecule: filaggrin [Text] / S. J. Brown, W. H. McLean // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – Vol. 132, Issue 3. – P. 751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393

7. Rice, R. H. Distinguishing ichthyoses by protein profiling [Text] / R. H. Rice, K. M. Bradshaw, B. P. Durbin-Johnson, D. M. Rocke, R. A. Eigenheer, B. S. Phinney et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, Issue 10. – P. 753–755. doi: 10.1371/journal.pone.0075355

8. Richard, G. Molecular genetics of the ichthyoses [Text] / G. Richard // *American Journal of Medical Genetics*. – 2004. – Vol. 131C. – P. 32–44. doi: 10.1002/ajmg.c.30032

9. Sandilands, A. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease [Text] / A. Sandilands, C. Sutherland, A. D. Irvine, W. H. I. McLean // *Journal of Cell Science*. – 2009. – Vol. 122, Issue 9. – P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969

10. Smith, F. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris [Text] / F. Smith, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski, A. Sandilands, L. E. Campbell, Y. Zhao et al. // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38, Issue 3. – P. 337–342. doi: 10.1038/ng1743

11. Цветкова, Г. М. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей [Текст] / Г. М. Цветкова и др. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.

12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica [Текст] / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

13. Наказ від 08.05.2009 № 312 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090508_312.html

References

1. Oji, V., Tadani, G., Akiyama, M., Blanchet Bardon, C., Bodemer, C., Bourrat, E. et al. (2010). Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63 (4), 607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020
2. Hernández-Martin, A., Aranegui, B., Martin-Santiago, A., Garcia-Doval, I. (2013). A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69 (4), 544–549.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.017
3. Zhernosek, V. F., Lameko, E. V., Pochkaylo, A. S. (2014). *Nasledstvennyy yhtyoz: Classification, Clinical manifestations, Diagnosis, Treatment: Textbook. method. posobyе*. Minsk: BelMAPO, 52.
4. Oji, V., Traupe, H. (2009). *Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options*. *American Journal of Clinical Dermatology*, 10 (6), 351–364. doi: 10.2165/11311070-000000000-00000
5. Chamcheu, J. C., Wood, G. S., Siddiqui, I. A., Syed, D. N., Adhami, V. M., Teng, J. M., Mukhtar, H. (2012). Progress towards genetic and pharmacological therapies for keratin genodermatoses: current perspective and future promise. *Experimental Dermatology*, 21 (7), 481–489. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01534.x

6. Brown, S. J., McLean, W. H. (2012). One remarkable molecule: filaggrin. *Journal of Investigative Dermatology*, 132 (3), 751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393

7. Rice, R. H., Bradshaw, K. M., Durbin-Johnson, B. P., Rocke, D. M., Eigenheer, R. A., Phinney, B. S. et. al. (2013). Distinguishing Ichthyoses by Protein Profiling. *PLoS ONE*, 8 (10), e75355. doi: 10.1371/journal.pone.0075355

8. Richard, G. (2004). Molecular genetics of the ichthyoses. *Am. J. Med. Genet.*, 131C (1), 32–44. doi: 10.1002/ajmg.c.30032

9. Sandilands, A., Sutherland, C., Irvine, A. D., McLean, W. H. I. (2009). Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Journal of Cell Science*, 122 (9), 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969

10. Smith, F. J. D., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Sandilands, A., Campbell, L. E., Zhao, Y. et. al. (2006). Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genetics*, 38 (3), 337–342. doi: 10.1038/ng1743

11. Tsvetkova, G. M. et. al. (2003). Патоморфологія боленей козхы: guidance for doctors. Moscow: Medicine, 496.

12. Rebrov, O. (2002). Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica. Moscow: the media sphere, 312.

13. Nakaz vid 08.05.2009 № 312 Pro zatverdzhennja klinichnyh protokoliv nadannja medychnoi' dopomogy hvorym na dermatovenerologichni zahvorjuvannja. Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090508_312.html

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Бондарь С. А.
Дата надходження рукопису 19.05.2015

Дмитренко Світлана Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра шкірних та венеричних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: Svetlana7783@yandex.ru

УДК 616.323-089.87-089.5-07-053.2
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45317

ОЦІНКА АНТИСТРЕСОРНОГО ЗАХИСТУ РІЗНИХ СПОСОБІВ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ АДЕНОТОМІЇ У ДІТЕЙ

© М. Б. Пушкар, М. А. Георгіяц, О. В. Піонтковська

У статті наведена динаміка показників гемодинаміки та «маркерів стресу». Виявлено, що анестезія прополом у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) забезпечує найбільш виражений рівень антистресорного захисту у порівнянні з анестезією севофлюраном у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) та метамізолом натрію (8–10 мг/кг), та тіопенталом натрію у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) при аденотомії у дітей
Ключові слова: аденотомія, внутрішньовенна анестезія, інгаляційна анестезія, маркери стресу, діти

Aim. An evaluation of the level of anti-stressor protection of the different methods of general anesthesia at adenotomy in children by the study of indicators of hemodynamics and the level of “stress markers”.

Materials and methods. Research includes 60 children 6–11 years old who underwent adenotomy. Patients were divided into 3 groups: I group (n=21) – were operated in conditions of intravenous anesthesia on the basis of propofol in combination with fentanyl; II group (n=19) – were operated in conditions of an inhalational anesthesia with sevoflurane in combination with fentanyl and sodium metamizol; III group (n=20) – were operated in conditions of intravenous anesthesia on the basis of sodium thiopental in combination with fentanyl. The differences considered reliable at $p < 0,0$ using t-criterion of Student. Coefficient of correlation was defined according to Pirson.

Results. It was revealed that in all groups at all stages of research the levels of insulin and glycemia didn't exceed the limits of the laboratory norm. At the stage of traumatic moment of an operation it was marked an increase of the cortisol level in the I group ($p > 0,05$), but this increase was in the limits of laboratory norm, in II and III groups was the more essential tendency to the growth of cortisol level but it wasn't marked a reliable difference in groups between the stages ($p > 0,05$). At the stage of extubation of trachea in patients of II and III groups it was marked a tendency to decrease of the cortisol level but the next morning after operation there were no reliable intergroup differences of cortisol level. The stable correlations between the “stress markers” and clinical indicators weren't fixed. BIS-monitoring in children in conditions of general anesthesia with sodium thiopental needs the more precise investigation.

Conclusions. Anesthesia with the use of propofol in combination with fentanyl (2 mkg/kg) ensures the most pronounced level of anti-stressor protection at an adenotomy in children

Keywords: adenotomy, intravenous anesthesia, inhalational anesthesia, stress markers, children

1. Вступ

Захист дитини від операційного стресу при проведенні анестезії є одним з головних завдань ане-

стезіолога. Операційний стрес викликає в організмі дитини відповідну реакцію з боку різних систем: нервової, серцево-судинної, ендокринної, метаболізму