



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Influence of metabolic therapy on life quality in patients
with atrial fibrillation paroxysms**

Вітамін Д3 як гормон – роль у розвитку атеросклерозу

**Сучасний індивідуально-комплексний підхід
в лікуванні гемороїдальної хвороби**

**Топометрична підготовка та планування
неoad'ювантної променевої терапії
в комплексному лікуванні раку прямої кишки**

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

**Лікування гнійно-запальних ускладнень
кульових та мінно-вибухових травм кінцівок**



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

Рекомендовано
 Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
 МОЗ України»
 Запоріжжя

Протокол № 5 від 22.06.2022 р.

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

Друк:

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

Адреса для листування:

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

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

© «Сучасні медичні технології», 2022
 www. http://www.zmapo-journal.
 com.ua/uk



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 Вплив метаболічної терапії на якість життя хворих з пароксизмами міхопітної атритії
Фуштей І. М., Подсевахіна С. Л., Паламарчук А. І., Чабанна О. С.
- 10 Вітамін ДЗ як гормон – роль у розвитку атеросклерозу
Никоненко О. С.
- 15 Ультразвукова діагностика ускладнень в ранньому післяопераційному періоді у хворих після накладання товстокишкового анастомозу
Милиця М. М., Милиця К. М., Стеблянко В. В., Солдусова В. В., Казаков В. С.
- 20 Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку
Рязанова О. Д., Резніченко Г. І.
- 26 Сучасний індивідуально-комплексний підхід в лікуванні гемороїдальної хвороби
Милиця М. М., Постоленко М. Д., Милиця К. М., Солдусова В. В.
- 29 Надзвичайна ситуація як проблема нашого часу
Мірошніченко В. П., Голдовський Б. М.
- 34 Стимуляція ранового процесу при довготривало незагоєних ранах у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи
Милиця М. М., Солдусова В. В., Милиця К. М., Стеблянко В. В., Казаков В. С., Постоленко М. Д.
- 39 Топометрична підготовка та планування неoad'ювантної променевої терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки
Луць Б. В.
- 46 Дослідження впливу кріоекстракту плаценти на процеси цитолізу та перекисного окислення ліпідів за CCl_4 -індукованого ураження печінки
Кошурба І. В.
- 55 Результати лікування хворих з переломовивихами кісток передпліччя
Доманський А. М., Лоскутов О. Є.

60 Клінічні випадки

- 60 Лікування гнійно-запальних ускладнень кульових та мінно-вибухових травм кінцівок
Кляцький Ю. П., Трибушний О. В., Труфанов І. І., Косило В. В.

Contents

4 Original research

- 4 Influence of metabolic therapy on life quality in patients with atrial fibrillation paroxysms
Fushtey I. M., Podsevahina S. L., Palamarchuk A. I., Chabanna E. S.
- 10 Vitamin D₃ as a hormone – the role in the development of atherosclerosis
Nykonenko O. S.
- 15 Ultrasound diagnosis of complications in the early postoperative period in patients after imposition of colon anastomosis
Militsa M. M., Militsa K. M., Steblynko V. V., Soldusova V. V., Kazakov V. S.
- 20 Optimization of antibacterial therapy for nonspecific vaginitis in women of reproductive age
Ryazanova O. D., Reznichenko G. I.
- 26 Modern individual-comprehensive approach in the treatment of hemorrhoids
Militsa M. M., Postolenko M. D., Militsa K. M., Soldusova V. V.
- 29 Emergency as a problem of our time
Miroshnichenko V. P., Goldovskiy B. M.
- 34 Stimulation of the wound process in long-term unhealed wounds in patients with diabetic foot syndrome
Militsa M. M., Soldusova V. V., Militsa K. M., Steblyanko V. V., Kazakov V. S., Postolenko M. D.
- 39 Topometric preparation and planning of neoadjuvant radiotherapy in the complex treatment of rectal cancer
Luc B. V.
- 46 Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl₄-induced liver damage
Koshurba I. V.
- 55 Treatment results of patients with fracture-dislocation of the forearm bones
Domanskyi A. M., Loskutov O. Ye.

60 Clinical cases

- 60 Treatment of purulous-inflammatory complications of bullet and mine explosive injuries of extremities
Klyackiy Yu.P., Tribyshnoy O. V., Tryfanov I. I., Kosilo V. V.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.1](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.1)

I. M. Fushtey, S. L. Podsevahina, A. I. Palamarchuk, E. S. Chabanna

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

I. M. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, А. І. Паламарчук, О. С. Чабанна

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

INFLUENCE OF METABOLIC THERAPY ON LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION PAROXYSMS

Вплив метаболічної терапії на якість життя хворих з пароксизмами михопітної атритії

Abstract

Purpose of the study. The goal of the study was to investigate the effect of magnesium orotate as a part of complex therapy in sinus rhythm restoring in patients with AF paroxysm, as well as to evaluate its effectiveness and effect on LQo with long-term use.

Materials and research methods. We examined 56 patients (16 women and 40 men) with an average age of $(61,5 \pm 4,3)$ years with paroxysmal atrial fibrillation. All patients were divided into two groups. Patients of the 1st group ($n = 28$) underwent medical cardioversion with amiodarone and magnesium orotate. Patients of the 2nd group ($n = 28$) received only amiodarone. The time of sinus rhythm restoration, parameters of electrical instability of the atrial and ventricular myocardium after sinus rhythm restoration, patients life quality 3 months after discharge – were assessed in both groups.

Results. The study allowed to reveal that the addition of magnesium orotate to the basic therapy of patients with atrial fibrillation increases the effectiveness of medical cardioversion and reduces the time of its onset. When using amiodarone and magnesium orotate, signs of electrical instability of the atrial myocardium (the number of paired and supraventricular extrasystoles) are significantly less according to the results of Holter electrocardiogram monitoring compared with amiodarone monotherapy. Atrial fibrillation caused a life quality parameters deviations in the form of an increase in the severity of the disease symptoms, physical activity limitation and psycho-emotional sphere disorders. 3 months after the

Реферат

Мета дослідження. Вивчити вплив препарату оротату магнію у складі комплексної терапії при відновленні синусового ритму у хворих із пароксизмом фібриляції передсердь, а також оцінити його ефективність та вплив на якість життя при тривалому використанні.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 56 пацієнтів (16 жінок та 40 чоловіків) середній вік, яких склав $(61,5 \pm 4,3)$ рік із пароксизмом фібриляції передсердь. Усі пацієнти були розподілені на дві групи. Пацієнтам 1-ї групи ($n = 28$) проводилася медикаментозна кардіоверсія аміодароном та призначався оротат магнію. Пацієнти 2-ї групи ($n = 28$) отримували лише аміодарон. Оцінювали час до відновлення синусового ритму в обох групах, електричну нестабільність міокарда передсердь та шлуночків після відновлення синусового ритму, якість життя пацієнтів через 3 місяці після виписки.

Результати. У ході дослідження зазначено, що додавання до базової терапії пацієнтів із фібриляцією передсердь препарату оротату магнію збільшує ефективність медикаментозної кардіоверсії та скорочує час її настання. При використанні аміодарону та оротату магнію достовірно рідше виявляються при холтеровському моніторингу електрокардіограми ознаки електричної нестабільності міокарду передсердь (кількість парних та суправентрикулярних екстрасистолі) порівняно з монотерапією аміодароном. Фібриляція передсердь викликала погіршення показників якості життя у вигляді посилення вираженості симптомів захворювання, обмеження фізичної активності,

treatment, it was noted that life quality in patients of the 1st group (complex therapy using magnesium orotate) was higher compared to patients of the 2nd group due to the improvement in the indicators of the «psycho-emotional» component.

Conclusions. The addition of magnesium orotate to the basic therapy of paroxysmal atrial fibrillation can significantly improve the clinical course of the disease in patients and their life quality after 3 months treatment period.

Keywords: atrial fibrillation, medical cardioversion, amiodarone, magnesium orotate, life quality.

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias. According to current researches, its prevalence in the developed world is approximately 1,5–2,0% of the total population [8]. The increased interest in the need to treat AF is due to the fact that it increases the risk of stroke by 5 times, congestive heart failure by 3 times, the risk of death from all causes by 2 times and from cardiac causes by 2,4 times [10]. AF, in addition to medical, is also a serious socio-economic problem. It has been established that the total cost of managing patients with AF during the year after the first hospitalization is more than the treatment of patients with sinus rhythm, not counting expensive types of emergency care.

Treatment of patients with paroxysmal and persistent AF is a key problem of modern arrhythmology, which trend is primarily at preventing cardiovascular accidents. However, to achieve this goal, it is necessary to solve a number of tactical tasks, such as symptom relief and a decrease in the frequency of episodes of AF paroxysms, which improves the life quality (LQo). The absence of undesirable changes in various subspheres of LQo is the key to successful treatment of AF, primarily due to good compliance to such treatment. According to the latest recommendations of the European Society of Cardiology, several drugs are used for this goal: amiodarone, flecainide, ibutilide, propafenone and vernakalant, but amiodarone is most common used in cardiology practice to restore heart rhythm [7].

The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation trial found out that coronary heart disease (CHD) is one of the most frequently associated diseases in patients with AF. Every fourth patient with AF was diagnosed with CHD, and half of the patients included in the study were diagnosed with CHD in combination with essential hypertension [9]. In the complex treatment of patients with chronic coronary artery disease, metabolic agents are used to improve the efficiency of oxygen utilization by the myocardium under conditions of ischemia [11].

порушень у психоемоційній сфері. Через 3 місяці лікування пацієнтів зазначено, що якість життя при комплексній терапії із використанням оротату магнію у пацієнтів 1-ї групи була вищою порівняно з пацієнтами 2-ї групи за рахунок покращення показників «психоемоційного» компоненту.

Висновки. Додавання оротату магнію до складу базисної терапії пароксизму фібриляції передсердь дозволяє достовірно покращити клінічну картину у пацієнтів та показники якості життя через 3 місяці його використання.

Ключові слова: фібриляція передсердь, медикаментозна кардіоверсія, аміодарон, оротат магнію, якість життя.

Trimetazidine is currently considered as the etalon among other metabolic agents. However, despite the anti-ischemic efficacy, trimetazidine has no antiarrhythmic effect. This leads to the search for new agents, which, along with the cytoprotective (antihypoxic) effect, would help to reduce arrhythmias.

The Framingham Heart Study clearly demonstrated that prolonged hypomagnesaemia correlates with a high incidence of ventricular extrasystoles, tachycardia, and ventricular fibrillation. In the PROMISE Study it was shown that a higher incidence of ventricular premature beats and high mortality was found in the group of patients with hypomagnesaemia compared with groups in which normo- and hypermagnesaemia were noted. The results of the randomized, multicenter, placebo-controlled, double-blind MAGICA study made it possible to consider magnesium agents as a generally accepted European standard for the treatment of arrhythmias in patients receiving cardiac glycosides, diuretics, and antiarrhythmic drugs [2].

The goal of the study was to investigate the effect of magnesium orotate as a part of complex therapy in sinus rhythm restoring in patients with AF paroxysm, as well as to evaluate its effectiveness and effect on LQo with long-term use.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS

The study included 56 patients (16 women and 40 men) with paroxysmal AF lasting more than 2 days but less than 1 month. The average age of the examined patients was $(61,5 \pm 4,3)$ years. The most common diseases that caused AF were CHD (in 56 (100%) patients) and arterial hypertension (in 31 (62%)). A history of MI was in 39 (71%) subjects. Heart failure of II-III functional class according to NYHA was diagnosed in all patients, diabetes mellitus was registered in 19 (34%) patients. All patients signed out an informed consent to participate in the study.

After a thorough analysis of the anamnesis data, the results of clinical and instrumental examination, it was decided to restore the heart rhythm in all patients. Before the rhythm was restored, the target levels of blood pressure (BP) were achieved in patients, the signs of heart failure were leveled, anticoagulant therapy with warfarin was selected with an international normalized ratio of 2 to 3. All patients were randomly divided into two groups comparable in age, duration of AF paroxysm and clinical and instrumental data. Patients of the 1st group (n = 28) underwent medical cardioversion (MC) with amiodarone and were prescribed magnesium orotate (Magnerot, Werwag Pharma GmbH and Co., Germany) 6 capsules immediately at the time of hospitalization. Patients of the 2nd group (n = 28) underwent only MC. MC was carried out according to the following scheme of saturation with amiodarone: 5 mg/kg (but not more than 450 mg once) intravenously and 600 mg per os per day for 3 days, then amiodarone per os 600 mg/day for 7 days. If MC did not occur after 10 days, then patients underwent electrical cardioversion (EC). Concomitant therapy in both groups included: angiotensin-converting enzyme inhibitors or sartans, β -blockers, statins. The time to restoration of heart rhythm in both groups of patients, the frequency of detection of atrial and ventricular extrasystoles against the background of sinus rhythm (SR) according to ECG Holter monitoring (HM ECG) were evaluated.

The physical and emotional components of patients' LQo were assessed 3 months after discharge. Patients of the 1st group continued to take magnesium orotate at a dose of 2 tablets per day against the background of basic therapy for 2 months, patients of the 2nd group took only basic therapy. To assess the life quality, a questionnaire by R.A. Libis et al. «Quality of life in patients with arrhythmias» was used. The methodology consists of 21 questions, for each of which it is proposed to choose one of 5 answers (no effect of arrhythmia on one or another component of QOL – 0 points, a very strong effect on this component – 4 points). QOL in % was calculated using the formula: $100\% - (K \times KB)$, where 100% is the «ideal» quality of life; K – a coefficient of 1,19, showing the number of percent that subtracts from the «ideal» QOL each score scored in the survey; KB – the number of points scored in the survey.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the PSPP application package (version 1.0.1, GNUProject, 1988–2017). During the analysis, methods of parametric and nonparametric variational statistics were used. The character of the variants distribution was determined by the Kolmogorov-Smirnov test, the equality of general variances was controlled using the Fisher F-criterion. The Obtained results are presented as mean values (M) \pm standard

deviation (s). To assess the relationship between the studied quantitative parameters, the Spearman rank correlation method (r) was used.

RESULTS AND ITS DISCUSSION

During treatment with the use of amiodarone in combination with magnesium orotate, there were no changes in the general blood test, general urinalysis, levels of total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine and blood glucose, levels of total cholesterol and sodium in the blood serum, which indicates the safety of this drug therapy. In both groups, under the influence of therapy, patients noted an improvement in their general condition, primarily due to a decrease in the sensation of palpitations. So, in the 1st group, the average score of the subjective assessment of the heartbeat before treatment was $(4,1 \pm 1,1)$, after treatment with amiodarone in combination with magnesium orotate – $(1,2 \pm 0,8)$ ($p = 0,0015$), and in the 2nd group – respectively $(3,8 \pm 1,2)$ and $(1,9 \pm 0,6)$ ($p = 0,0015$).

According to the objective monitoring of hemodynamic parameters, it was found that in the amiodarone monotherapy group, BP parameters did not change significantly – $(136,3 \pm 5,4)/ (81,5 \pm 4,7)$ mm Hg and $(130,7 \pm 4,2)/ (78,5 \pm 5,5)$ mm Hg. In group with combined treatment, an additional decrease in systolic blood pressure was noted after 12 hours of observation – $(140,7 \pm 6,2)/ (79,1 \pm 6,7)$ mm Hg and $(123,4 \pm 4,7)/ (74,5 \pm 6,2)$ mm Hg ($p = 0,001$), which is associated with an additional antihypertensive effect of magnesium.

The results of our study indicates that the use of amiodarone was sufficiently effective to restore sinus rhythm in subjects with paroxysmal AF with moderate ventricular tachysystole and amounted to about 2/3 of the patients who participated in the study, which is comparable to the literature data. Thus, in the amiodarone monotherapy group, sinus rhythm restoration was achieved in 33 (60,4%) patients, and in the amiodarone therapy group in combination with magnesium orotate, in 38 (68,0%) patients. In 13 (24,4%) patients of the 1st group and 11 (21,3%) patients of the group 2, sinus rhythm was restored after more than 48 hours. Patients in whom HR recovery was not be achieved with MC underwent transesophageal pacing.

After the SR was restored, on the 3rd day, the patients underwent HM ECG to assess the electrical instability of the atrial and ventricular myocardium (table). It was noted that when magnesium orotate was used in complex therapy, supraventricular extrasystole and paired supraventricular extrasystole revealed significantly less frequently ($p < 0,001$).

According to the literature data, magnesium is one of the most important microelements in the body and provides ionic membrane processes

in both nerve and muscle cells, and orotic acid causes a powerful impact on protein metabolism, and through it on other types of metabolism – carbohydrate, lipid and water-salt [12]. Acting as a natural calcium antagonist, magnesium takes part in muscle fiber relaxation, reduces platelet aggregation, and maintains a normal transmembrane potential in electrically excitable tissues [1]. In addition, magnesium provides suppression of nerve centers that stimulate sympathetic innervation and the renin-angiotensin system, and also enhances sodium excretion due to increased renal blood flow, ensuring the removal of excess sodium from the body as one of the important factors in increasing vascular tone. It was shown in several large studies, that the magnesium has ability to prevent and stop both supraventricular and ventricular extrasystole, as well as other supraventricular arrhythmias. Orotic acid has a powerful metabolic activity, being one of the initial metabolic precursors of pyrimidine nucleotides, i.e. necessary for the normal process of anabolic reactions in all human tissues and organs. Many researchers suggest that the hypomagnesemia degree can serve as an marker of the severity of cardiovascular diseases and partly explain the severity of their symptoms [6, 15]. According to numerous studies, magnesium orotate was effective as a maintenance agent after atrial fibrillation paroxysm elimination [13]. In this view, the administration of magnesium agents, especially in combination with a protein metabolism

stimulator – orotic acid, is appropriate and fully justified in most cardiovascular pathologies [4].

3 months after SR restoration, LQo was studied in patients of both groups. Assessment of LQo showed that initially for the majority of patients in both groups unpleasant sensations in the heart area, general weakness, increased fatigue, involuntary fixation of attention on the work of the heart, expectation of palpitations, interruptions in the work of the heart, fear of cardiac attack, anxiety for one's health and life, decreased mood, feeling of depression were characteristic. Also, they were worried about the need for constant treatment, changes in relationships with loved ones. In general, in patients of both groups with AF, the initial (before treatment) LQo was 51,35%.

The dynamics of LQo in patients with AF during treatment is shown in the figure. In the group of patients who received, in addition to standard agents, magnesium orotate, LQo was 64,88%, which is 15,66% more than the original ($p = 0,015$). The QoL of patients in this group before treatment was 49, 22%. The main reasons for the decrease in QoL after treatment in this group of patients were mainly due to the «physical» component. In the 2nd group of patients, the average QoL before treatment was 49,03%. On re-examination, QoL was 54,73%. The difference with the original data is 5,70% ($p = 0,015$). The main reasons for the decrease in QoL after treatment in this group of patients were due to the «physical» and «emotional» components.

Table 1

Parameters of atrial and ventricular myocardium electrical instability in the examined patients

| Parameter | The value of the indicator in groups | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| | The first group (n = 28) | The second group (n = 28) |
| Heart rate average, per min | 77,2 ± 5,9 | 75,6 ± 7,4 |
| Supraventricular extrasystolia | 310 ± 46* | 583 ± 86 |
| Paired supraventricular extrasystole | 21 ± 3* | 46 ± 5 |
| Short paroxysms of AF (up to 5 min) | 3 ± 1 | 4 ± 1 |
| Ventricular extrasystole | 246 ± 66 | 248 ± 65 |
| Paired ventricular extrasystole | 18 ± 4 | 18 ± 4 |

Note: * – parameters difference significant compared with those in patients of the 2nd group ($p = 0,001$)

According to the literature data, one of the important effects of magnesium is the inhibition of excitation processes in the cerebral cortex and the associated implementation of narcotic, hypnotic, sedative, analgesic and anticonvulsant effects. It has been proven that the normal level of magnesium in the body ensures the activity of one of the most important amino acids neurotransmitters – glycine, which is involved in such important neurological functions as ensuring

fine muscle motor skills, accuracy of movements, pose maintaining and walking. Even when received from without in the form of glycine preparations, against the background of magnesium deficiency, it cannot fully realize its neuroprotective effects, since glycine must be activated by magnesium. Therefore, some authors suggest that magnesium, which is a significant key neuroactive element, acts on elemental homeostasis according to the cascade principle, and its deficiency disrupts,

as one of the important links, the whole chain of adaptive reactions of the body [5]. In psychiatry and neurology, magnesium is used to correct metabolic disorders and as a sedative, including for the treatment of anxiety. It is also known that magnesium ions in the extracellular fluid inhibits the release of neurotransmitters (acetylcholine and catecholamines). Due to this, magnesium has an inhibitory effect on the central nervous system, relaxes muscle fibers, thus being a natural anti-

stress factor. Magnesium and orotic acid are the best combination for two main reasons: magnesium will provide improved sleep, good rest, reduce irritability, mood instability and similar signs of neurosis, while another compound – orotic acid will help increase concentration, improve memory, optimize storing and reproducing memory engrams, increasing mental and general performance [3].

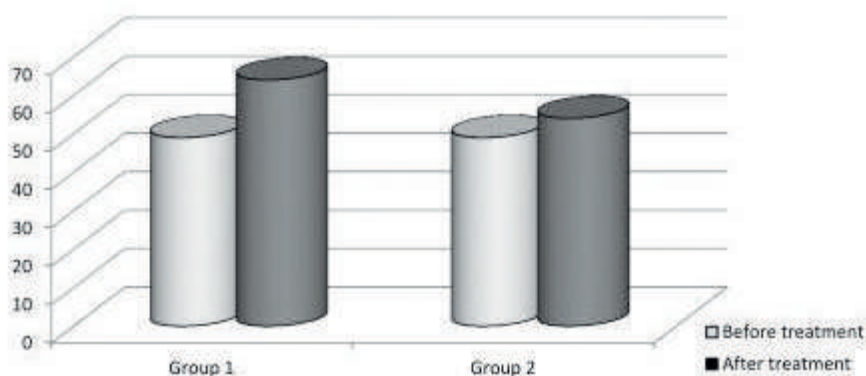


Figure 1. Changes in the life quality (in %) in patients with AF while taking magnesium orotate in comparison with patients on basic therapy

CONCLUSIONS

1. The addition of magnesium orotate to the basic therapy in patients with atrial fibrillation increases the effectiveness of medical cardioversion and reduces the time of its onset.

2. With the combined use of amiodarone and magnesium orotate during Holter monitoring of the electrocardiogram, signs of electrical instability of the atrial myocardium (the number of supraventricular and paired extrasystole) are significantly less compared with amiodarone

monotherapy.

3. AF causes a worsening of LQo parameters in the form of an increase in the severity of symptoms of the disease, limitation of physical activity and disorders in the psycho-emotional sphere.

4. 3 months after treatment of patients with AF, it was revealed that the life quality in complex therapy with the use of magnesium orotate in patients of the 1st group is higher in comparison with patients of the 2nd group due to the improvement of the «psycho-emotional» component.

REFERENCES

1. Baryshnikova G.A. Deficiency of potassium and magnesium, their role in the development of cardiovascular diseases and the possibility of correction. *Consilium Medicum*. – 2019. – № 21 (1). – pp. 67–73.
2. Knyazkova I.I. Magnesium in the therapy of cardiovascular diseases. *Health of Ukraine*. – 2018. – № 2. P. 6–8.
3. Pogozheva A.V. The role of potassium and magnesium in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. – 2020. – № 22 (10). – pp. 76–79.
4. Ulubieva E.A., Avtandylov A.G. The effect of magnesium on the cardiovascular system in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2016. – № 12 (1). – P. 87–93. Al Alawi A.M. Magnesium and human health: perspectives and research directions. *J Endocrinol*. – 2018. – 9041694. doi: 10.1155/2018/90416943.
5. Di Nicolantonio J.J. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. – 2018. – Vol. 5 (1). – P. e000668. doi:10.1136/openhrt-2017-0006683.
6. Guo Y. Population-based screening or targeted screening based on initial clinical risk assessment for atrial fibrillation: a report from the Huawei Heart Study. *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. – P. 1493. doi:10.3390/jcm9051493.
7. Hindricks G. ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)./G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.]/Arrhythm

Electrophysiol Rev. – 2021. – Vol. 10 (2). – P. 65–67. doi:10.15420/aer.2021.07.

8. Hughes G. A. Schneir Paroxysmal Atrial Fibrillation Associated With the Trigger Sequence of Strenuous Exercise Followed By Cold Water Ingestion The Journal of Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 62. – № 3. – P. 390–392. doi:10.1016/j.jemermed.2021.11.001.

9. Lip G.Y.H. B. Freedman, R. de Caterina, T.S. Potpara Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future comparing the guidelines and practical decision-making. Thromb Haemost. – 2017. – Vol. 117. – P. 1230–9. doi:10.1160/TH16-11-0876.

10. Mirica S.N. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts./S.N. Mirica, O.M. Duicu, S.L. Trancota [et al.]/J Physiol Pharmacol. – 2013. – Vol. 91 (2). – P. 108–15 doi:10.1139/cjpp-2012-0216.

11. Razzaque M.S. Magnesium: are we consuming enough?/Razzaque M.S.//Nutrients. – 2018. – Vol. 10 (12). – P. 1863. doi:10.3390/nu101218635.

12. Schwalfenberg G.K. S.J. Genuis The importance of magnesium in clinical health care. Scientifica. – 2017. – P. 4179326. doi:10.1155/2017/41793263.

13. Turakhia M.P. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. Am Heart J. – 2019. – Vol. 207. – P. 66–75. doi:10.1016/j.ahj.2018.09.002.

14. M. Yoon, P.S. Yang, E. Jang [et al.]. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (atrial fibrillation better care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. Thromb Haemost. – 2019. – Vol. 19. – P. 1695–703. doi:10.1055/s-0039-1693516.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.2](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.2)**О. С. Никоненко**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**O. S. Nykonenko**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВІТАМІН Д3 ЯК ГОРМОН – РОЛЬ У РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Vitamin D3 as a hormone – the role in the development of atherosclerosis

Реферат

Дефіцит вітаміну D3 поширений у всьому світі (Holick, 2006) [1]. Наприклад, недостатність вітаміну D3 становила 77% серед населення США (Ginde et al., 2009) [2]. За нашими даними серед хворих ІХС недостатність вітаміну D3 виявлена у 80% [3]. Екологічні дослідження показали вищу захворюваність на серцево-судинні захворювання зі збільшенням відстані від екватора, що вказує на зв'язок з недостатністю вітаміну D в регіонах з меншим впливом сонця [4]. Низькі концентрації 25 (ОН) D можуть збільшити ризик гіпертонії, захворювань периферичних судин, цукрового діабету, ожиріння, інфаркту міокарда, серцевої недостатності та серцевої смертності, низькі рівні 25 (ОН) D пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, запаленням, підвищеною судинною жорсткістю та кальцинозом артерій [4–8].

Ключові слова: вітамін D3, атеросклероз, ендотеліальна дисфункція.

Abstract

Vitamin D3 deficiency is common worldwide (Holick, 2006) [1]. For example, vitamin D3 deficiency was 77% in the US population (Ginde et al., 2009) [2]. According to our data, vitamin D3 deficiency was found in 80% of CHD patients [3]. Ecological studies have shown a higher incidence of cardiovascular disease with increasing distance from the equator, suggesting an association with vitamin D insufficiency in regions with less sun exposure (4). Low 25 (OH) D concentrations may increase the risk of hypertension, peripheral vascular disease, diabetes, obesity, myocardial infarction, heart failure, and cardiac mortality, low 25 (OH) D levels are associated with endothelial dysfunction, inflammation, increased vascular stiffness and arterial calcification [4–8].

Keywords: vitamin D3, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

ВСТУП

Вітамін D перетворюється в організмі на вітамін D3 шляхом двох послідовних гідроксилювань – в печінці та в нирках. В результаті метаболізму вітаміну D в крові циркулює метаболіт 25 (ОН) D, який через високу активність розглядається як гормон [9]. Біологічні відповіді на гормон D3 опосередковуються через рецептор VDR. 25 (ОН) D-рецептор був виявлений у більшості тканин і клітин, включаючи клітини гладких м'язів судин, макрофаги, кардіоміоцити, ендотелій та лімфоцити [10, 11, 12, 13]. 25 (ОН) D стимулює продукування простагліцину клітинами гладких м'язів судин, що запобігає утво-

ренню тромбів, адгезії клітин та проліферації гладком'язових клітин, регулює проліферацію та диференціювання клітин та апоптоз, серцево-судинну та імунну системи, запалення, регулює синтез деяких цитокінів та міграцію лімфоцитів із протираковою активністю, підтримує вироблення АТФ мітохондріями [14, 15].

Вітамін D представлений у двох формах, які хімічно відрізняються за своїм боковим ланцюгом, D2 і D3. Вітамін D є біологічно інертним, в результаті метаболізму вітаміну D у крові циркулює метаболіт 25 (ОН) D. Визначення в крові концентрації 25 (ОН) D (D3) є найкращим показником стану вітаміну D3 в організмі [16]. Загальний сироватковий 25 (ОН) < 12 нмоль/л – виражений дефіцит,

12 – < 30 нмоль/л – дефіцит, 30–50 нмоль/л – недостатність, > 50 нмоль/л – адекватний рівень – > 100–250 нмоль/л – оптимальний.

Атеросклероз, основна причина серцево-судинних захворювань (ССЗ), являє собою процес, який включає складну взаємодію між різними факторами і типами клітин. Атерогенний процес починається із запальної активації, дисфункції ендотелію, приводячи до формування та розриву бляшок. Серед різних факторів ризику серцево-судинних захворювань дефіцит вітаміну Д розглядається як важливий фактор у прогресуванні атеросклерозу [17–20].

Пропонуються деякі пояснення механізму зв'язку дефіциту Д3 і коронарного атеросклерозу. 25 (ОН) Д рецептор (VDR) був виявлений у більшості тканин і клітин, 25 (ОН) Д через рецептор стимулює продукування простагліцину клітинами гладких м'язів судин, що запобігає утворенню тромбів, адгезії клітин та проліферації гладком'язових клітин, а також одним з механізмів, що пояснює дію 25 (ОН) Д на атеросклероз, може бути протизапальна дія [21]. Запальний процес грає головну роль на всіх стадіях атеросклерозу від початку до прогресування та при тромботичних ускладненнях цього захворювання [22]. Крім того, Al Mheid et al. повідомили, що при недостатності 25 (ОН) Д визначається підвищена артеріальна ригідність та ендотеліальна дисфункція [23]. Відомо, що ендотеліальні клітини (ЕК) є ключовими компонентами стінки судини на початку атерогенного процесу [24, 25]. Вітамін Д надає захисну дію на ЕК, зменшуючи дисфункцію ендотелію, запальний процес, що передують атеросклерозу.

Серед основних змін, що свідчать про дисфункцію ендотелію є зниження доступності оксиду азоту (NO) та збільшення виробництва активних форм кисню. Вітамін Д3 збільшує в ендотеліальних клітинах продукцію NO, зменшує виробництво активних форм кисню (ROS) [26–28].

Дослідження показали, що антиатерогенні ефекти вітаміну Д3 поширюються за межі ендотелію на гладком'язові клітини (VSMC), що відіграють істотну роль у патогенезі атеросклерозу за допомогою проліферації та міграції в інтиму, секреції запальних молекул [29]. Вітамін Д3 зменшує проліферацію та міграцію VSMC і, крім того, надає морфологічні ефекти, включаючи підвищений еластогенез та стабілізацію VSMC шляхом регулювання виробництва білків, які пов'язані з судинною стінкою, у тому числі міозину, колагену типу 1, матричної металопротеїнази-9 та еласти та посилює продукцію простагліцину, який інгібує активність VSMC [30].

Вітамін Д3 може також впливати на більш пізні стадії атеросклерозу. Вважається, що ангіогенез здебільшого відповідальний за розрив нестабільної атеросклеротичної бляшки. Вітамін Д3 інгібує ангіогенез, на який значною

мірою впливають проліферація ЕК (31). Крім того, Mantell et al показали, що вітамін Д3 інгібує зростання ЕК, індукованого судинним ендотелією росту та утворення мереж ЕК усередині 3-мірних колагенових гелів [31]. Вони також показали, що Д3 сприяли клітинній регресії в результаті апоптозу, зокрема, у популяції клітин, що простостають.

Вітамін Д також регулює експресію антифібротичних факторів [32]. Інгібітор-активатор плазміногену-1 продукується широким спектром клітин, у тому числі судинних ЕК та VSMC і вважається геном запальної реакції, який пов'язаний з підвищеним ризиком тромбозу та атеросклерозу, вітаміну Д3 пригнічують інгібітор активатора плазміногену-1 у гладком'язових клітинах коронарної артерії людини [33, 34].

Судинна кальцифікація є універсальною особливістю атеросклерозу, пов'язана з серцево-судинними подіями та смертністю і є хронічним запальним процесом, при якому активовані макрофаги сприяють диференціюванню остеобластів гладком'язових клітин судин за допомогою продукції прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і онкостатину М (OSM) як в інтимі, так і медіальному шарі стінок артерій [35].

Дослідження показали, що остеогенна трансформація VMS дозволяє секретувати остеоподібний позаклітинний матрикс, який кальцифікується протягом певного часу [36]. Різні протеїни, що беруть участь в остеогенезі, були виявлені в VSMC та атеросклеротичних бляшках, таких як остеопонтин та інші [37]. Дані про роль вітаміну Д3 у судинній кальцифікації суперечливі.

Експерименти *in vitro* підтверджують, що VSMC піддаються кальцинації при лікуванні 1 α , 25 (ОН) 2 Д. З іншого боку іншими дослідниками, захисні ефекти вітаміну Д від кальцифікації артерій також були визнані *in vitro*. Клінічні дослідження показали позитивний або зворотний зв'язок між рівнями вітаміну Д та кальцифікацією судин. Дослідження, проведені у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок (ХЗН), показали зворотний зв'язок між рівнями сироватки 25 (ОН) 2 Д3 та загальної (інтими та медіальної) кальцифікації коронарних артерій [38–40]. З іншого боку, дослідження, проведені у пацієнтів з ХЗП, виявили значну позитивну кореляцію між ступенем кальцифікації судин та концентрацією 25 (ОН) 2 Д3 [41]. Слід зазначити, що захисний або шкідливий вплив активного вітаміну Д на кальцифікацію судин залишається спірним питанням, мабуть, через відмінності в експериментальній моделі дози або типі використовуваного активного вітаміну Д. Що стосується дози, ймовірно, існує тонкий баланс між захисною та судинною кальцинуючою дією вітаміну Д. Останній може сам статися із високими чи низькими дозами аналога вітаміну Д.

Слід враховувати, що при прийомі вітаміну Д3 організм створює більше К2-залежних білків (MGP), які переміщують кальцій у кісткову тканину, блокуючи кальцифікацію артеріальної стінки. Але доки вітамін К2 не активує ці білки, ці переваги не будуть реалізовані. Вітамін К може запобігати кальцифікації судин за допомогою активації К2 залежних білків та протизапального механізму запальним судинним захворюванням і кальцифікації судин завдяки своєму протизапальному впливу на судинні клітини [42]. Виходячи з цього, вітамін Д3 повинен прийматися разом з вітаміном К2, що можна розглядати як профілактику кальцинозу артеріальної стінки [42].

Багато клінічних досліджень, виконаних останніми роками, підтвердили роль вітаміну Д3 у прогресуванні серцево-судинних захворювань. Satilmis S et al відмітили у пацієнтів зворотний зв'язок між рівнями сироваткового 25 (ОН) Д та наявністю та вираженістю субклінічного атеросклерозу коронарних артерій. Крім того, біль-

шість обсерваційних досліджень підтвердили зворотний зв'язок між рівнями 25 (ОН) Д та клінічними випадками ССЗ [43].

ВИСНОВКИ

Таким чином, вітамін Д3 в значній мірі сприятливо впливає на ендотеліальну дисфункцію, проліферацію і міграцію VSMC і кальцифікацію, а також на запальний імунний процес атеросклерозу. Крім того, він надає сприятливий вплив на системні стани, які сприяють розвитку атеросклерозу, такі як резистентність до інсуліну, дисфункція β-клітин, дисліпідемія, RAAS та подальша гіпертензія, що передбачає потенційну терапевтичну роль, проте враховуючи ризик кальцинозу артерій, його доцільно застосовувати з вітаміном К2. З'ясування молекулярної основи цих різноманітних ефектів та можливого проміжного впливу генетичних факторів на взаємозв'язок між вітаміном Д та серцево-судинним захворюванням також має велике значення.

REFERENCES

- Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 81, 353–373. doi: 10.4065/81.3.353.
- Ginde, A. A., Liu, M. C., and Camargo, C. A. (2009). Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch. Intern. Med.* 169, 626–632. doi: 10.1001/archinternmed.2008.604
- O.S.Nikonenko, A.O.Nikonenko, K.O. Chmul, Improving the functional state of the myocardium of the left duct in patients with ischemic heart disease, impaired metabolism of homocysteine and vitamin D. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery.* 2020; 1. 62–68.
- Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989; 1: 613. PubMedGoogle Scholar.
- Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 508–519. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
- Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease: will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 1547–1556. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1159–1165. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1174–1180. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911–1930. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
- Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension.* 1989; 13: 954–959. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.13.6.954>. [PubMed].
- Shioi A, Katagi M, Okuno Y, Mori K, Jono S, Koyama H, Nishizawa Y. Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: roles of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages. *Circ Res.* 2002; 91 (1): 9–16. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000026421.61398.F2>. [PubMed].
- Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25 (OH) 2-vitamin D3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 533–537. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.099>. [PMC free article] [PubMed].

13. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) *J Clin Invest.* 1984; 74: 1451–1455. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI111557>. [PMC free article][PubMed].
14. Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, et al. Vitamin D₃ stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins.* 1991; 42: 127–136. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-6980\(91\)90072-N](http://dx.doi.org/10.1016/0090-6980(91)90072-N). [PubMed].
15. Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., and Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 10, 482–496. doi:10.1016/j.coph.2010.04.001.
16. Holick MF, Binkley NC, Gordon CM, Hanley DA, Bischoff-Ferrari HA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911–1930. CrossRefPubMedGoog.
17. Siasos G, Tousoulis D, Oikonomou E, Maniatis K, Kioufis S, Kokkou E, et al. Vitamin D serum levels are associated with cardiovascular outcome in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (4): 4445–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.151>. [PubMed].
18. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Køber L, Jensen JE. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 626–632. <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfr016>. [PubMed].
19. Akin F, Ayça B, Köse N, Duran M, Sari M, Uysal OK, et al. Serum vitamin D levels are independently associated with severity of coronary artery disease. *J Investig Med.* 2012; 60 (6): 869–73. [PubMed].
20. Lai H, Fishman EK, Gerstenblith G, Brinker JA, Tong W, Bhatia S, et al. Vitamin D deficiency is associated with significant coronary stenoses in asymptomatic African American chronic cocaine users. *Int J Cardiol.* 2012; 158 (2): 211–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.032>. [PMC free article][PubMed].
21. Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, et al. Vitamin D₃ stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins.* 1991; 42: 127–136. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-6980\(91\)90072-N](http://dx.doi.org/10.1016/0090-6980(91)90072-N). [PubMed].
22. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420: 868–874. <http://dx.doi.org/10.1038/nature01323>. [PubMed].
23. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 186–192. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.051>. [PMC free article][PubMed].
24. Walski M, Chlopicki S, Celary-Walska R, Frontczak-Baniewicz M. Ultrastructural alterations of endothelium covering advanced atherosclerotic plaque in human carotid artery visualised by scanning electron microscope. *J Physiol Pharmacol.* 2002; 53 (pt 1): 713–723. PubMedGoogle Scholar.
25. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 1997; 18 (suppl E): E19–E29. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
26. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 1997; 18 (suppl E): E19–E29. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
27. Molinari C, Uberti F, Grossini E, Vacca G, Carda S, Invernizzi M, Cisari C. 1 α , 25-Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2011; 27: 661–668. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
28. Queen LR, Ji Y, Xu B, Young L, Yao K, Wyatt AW, Rowlands DJ, Siow RC, Mann GE, Ferro A. Mechanisms underlying beta2-adrenoceptor-mediated nitric oxide generation by human umbilical vein endothelial cells. *J Physiol.* 2006; 576 (pt 2): 585–594. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
29. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 812–819. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
30. Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, Onaya T. Vitamin D₃ stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins.* 1991; 42: 127–136. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
31. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D (3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000; 87: 214–220. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
32. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol.* 2009; 200: 207–221. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
33. Ha H, Oh EY, Lee HB. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5: 203–211. Cross RefPubMed Google Scholar.

34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135–1143. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
35. Simon A, Chironi G, Megnien JL. Relevance of screening symptom-free population for coronary and noncoronary calcification burden. *Hypertension*. 2010; 55: 840–841. CrossRefGoogle Scholar.
36. Speer MY, Yang HY, Brabb T, Leaf E, Look A, Lin WL, Frutkin A, Dichek D, Giachelli CM. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res*. 2009; 104: 733–741. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
37. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1542–1547. Abstract/FREE Full Text Google Scholar.
38. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997; 96: 1755–1760. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
39. Braam LA, Hoeks AP, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJ, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost*. 2004; 91: 373–380. PubMedGoogle Scholar.
40. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, Watson KE, Demer LL, Shavelle RM, Detrano RC. Ethnic origin and serum levels of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 1997; 96: 1477–1481. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
41. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol*. 2004; 17: 205–215. PubMedGoogle Scholar.
42. Atsushi Shioi 1, Tomoaki Morioka 2, Tetsuo Shoji 1, Masanori Emoto 2. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification2Nutrients. 2020 Feb 23; 12 (2): 583.
43. Satilmis S1, Celik O, Biyik I, Ozturk D, Celik K, Akın F, Ayca B, Yalcin B, Dagdelen S. (Bosn J Association between serum vitamin D levels and subclinical coronary atherosclerosis and plaque burden/composition in young adult population Basic Med Sci. 2015 Feb 8; 15 (1): 67–72.

Стаття надійшла до редакції 31.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.3](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.3)**М. М. Милиця, К. М. Милиця, В. В. Стеблянко, В. В. Солдусова, В. С. Казаков***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***M. M. Militsa, K. M. Militsa, V. V. Steblyanko, V. V. Soldusova, V. S. Kazakov***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА УСКЛАДНЕНЬ В РАННЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ ПІСЛЯ НАКЛАДАННЯ ТОВСТОКИШКОВОГО АНАСТОМОЗУ

Ultrasound diagnosis of complications in the early postoperative period in patients after imposition of colon anastomosis

Реферат

Мета роботи. Дослідити можливості використання ультразвукової діагностики в ранньому післяопераційному періоді для виявлення ускладнень у хворих після накладання товстокишкових анастомозів, та визначення подальшої тактики ведення.

Матеріали та методи. Проліковано 183 хворих які були прооперовані з накладанням первинного безперервного дворядкового ТКА на лівих відділах товстої кишки. З підозрою на неспроможність анастомозу з цієї групи обстежено 75 (40,9%) хворих, які поділені на 2 групи, залежно від наявності неспроможності ТКА: 1 група – 32 хворих, у яких зафіксована неспроможність ТКА (медіана віку хворих – 65 (57; 75) років, 2 група (контрольна) – 43 хворих, без неспроможності анастомозу, (медіана віку хворих – 63,5 (58,5; 70,5) років.

Результати. Найбільш достовірними ультразвуковими ознаками неспроможності ТКА були наявність газу поза просвітом кишки, яка відзначалася у 9 (28,1%) хворих групи 1 на 3-ю добу і у 5 (15,6%) – на 7-му добу після операції, а також наявність рідинного утворення в зоні ТКА у 6 (18,8%) і 12 (37,5%) пацієнтів, відповідно. Обидві зазначені ультразвукові ознаки у пацієнтів 2 групи були відсутні. Також достовірно частіше і в більш ранні терміни відзначалося відновлення перистальтики кишки в зоні ТКА при його спроможності, що встановлено у 14 (32,5%) хворих 2 групи

Abstract

Purpose of the study. Investigate the possibility of using ultrasound in the early postoperative period to identify complications in patients after the imposition of colon anastomoses.

Materials and methods. 183 patients who underwent surgery with the imposition of primary continuous two-line CA on the left parts of the colon were treated. With suspicion of anastomosis failure from this group examined 75 (40,9%) patients, which are divided into 2 groups, depending on the inability of CA: 1 group – 32 patients with recorded failure of CA – median age of patients – 65 (57; 75) years, group 2 (control) – 43 patients, without inability to anastomosis, (median age of patients – 63,5 (58,5; 70,5) years.

Results. The most reliable ultrasound signs of CA failure were the presence of gas outside the intestinal lumen, which was observed in 9 (28,1%) patients of group 1 on the 3rd day and 5 (15,6%) – on the 7th day after surgery, and also the presence of fluid formation in the area of CA in 6 (18,8%) and 12 (37,5%) patients, respectively. Both of these ultrasound signs were absent in patients of group 2. Restoration of intestinal peristalsis in the area of CA at its capacity was also significantly more frequent and earlier, which was found in 14 (32,5%) patients of group 2 on the 3rd and in 29 (67,4%) patients on the 7th day after surgery, respectively, while in the inability of CA this sign on the 3rd day, was not observed in patients of group 1, and on the 7th was registered only

на 3-й і у 29 (67,4%) хворих на 7-му добу після операції відповідно, в той час як при неспроможності ТКА ця ознака на 3-ю добу, не відзначалася у хворих 1 групи, а на 7-му реєструвалася лише у 7 (21,9%; $\chi^2 = 31,2$; $P < 0,05$) пацієнтів. Отже, ультразвукові ознаки неспроможності ТКА на 3 добу встановлені у 15 (46,8%) хворих 1 групи, 8 (53,4%) з яких проліковано консервативно, зміни тактики лікування потребували 7 (46,6%) пацієнтів. Виконано цим хворим 2 релапаротомії з приводу перитоніту, 3 виведення колостоми з міні доступу, 2 пункційних дренивання рідинного скупчення під УЗД контролем. На 7 добу у 17 (53,1%) хворих, 13 (76,5%) з яких проліковано консервативно, зміни тактики лікування потребували 4 (23,5%) пацієнта відповідно. Виконано цим хворим 3 виведення колостоми з міні доступу, 1 пункційне дренивання рідинного скупчення під УЗД контролем.

Висновок. Рання діагностика ускладнень дозволила змінити тактику і об'єм інтенсивної терапії з попередженням подальших ускладнень. Ультразвукове дослідження хворих у ранньому післяопераційному періоді дозволяє виявити ознаки неспроможності ТКА у 46,8% хворих на 3-ю добу та є основою корекції тактики лікування у 46,6% з цих пацієнтів та у 53,1% хворих на 7-ю добу, що призвело до зміни тактики лікування у 23,5% з них відповідно. Своєчасна діагностика ранніх ознак неспроможності анастомозу дозволяє прогнозувати подальший перебіг захворювання, що забезпечує зниження кількості ускладнень та тяжкості їх перебігу.

Ключові слова: ультразвукова діагностика, товста кишка, анастомоз, неспроможність анастомозу.

in 7 (21,9%; $\chi^2 = 31,2$; $P < 0,05$) patients. Thus, ultrasound signs of CA failure on day 3 were found in 15 (46,8%) patients of group 1, 8 (53,4%) of whom were treated conservatively, 7 (46,6%) patients required changes in treatment tactics. These patients underwent 2 relaparotomies for peritonitis, 3 removal of colostomy from the mini-access, 2 puncture drainage of fluid accumulation under ultrasound control. On the 7th day in 4 (53,1%) patients, 13 (76,5%) of whom were treated conservatively, 4 (23,5%) patients required changes in treatment tactics, respectively. These patients underwent 3 removal of colostomy from mini access, 1 puncture drainage of fluid accumulation under ultrasound control.

Conclusion. Early diagnosis of complications allowed to change the tactics and scope of intensive care to prevent further complications. Ultrasound patients in the early postoperative period allows to detect signs of failure of CA in 46,8% of patients on the 3rd day and is the basis for correction of treatment tactics in 46,6% of these patients and 53,1% of patients on the 7th day, which led to change the tactics of treatment in 23,5% of them, respectively. Timely diagnosis of early signs of anastomosis failure allows to predict the further course of the disease, which reduces the number of complications and the severity of their course.

Keywords: Ultrasound examination, Colon, Anastomosis, CA imposition failure.

ВСТУП

Надійність анастомозу залишається одним з найважливіших та найактуальніших аспектів у хірургії шлунково-кишкового тракту, у зв'язку з тим що останній лежить в основі більшості операцій.

Діагностика розвитку локальних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді при накладанні товстокишкових анастомозів є однією з основних задач в колоректальній хірургії. Незважаючи на інтенсивне зростання кількості операцій, вдосконалення хірургічних технологій і розширення обсягів оперативного втручання, частота розвитку післяопераційних внутрішньочеревних ускладнень залишається досить високою [1, 2].

Протягом багатьох століть в абдомінальній хірургії проводилися дослідження та розроблялися численні способи формування товстокишкових анастомозів, що відрізняються один від одного особливостями накладання швів, різноманітні-

ми властивостями і характером шовного матеріалу, а також принципами з'єднання тканин [3].

Ще одним важливим фактором, є те, що більшість внутрішньочеревних ускладнень виникають в ранні терміни після оперативного втручання [4, 5]. Важкий стан хворого в перші години і добу після операції розцінюється найчастіше як наслідок «операційної» травми. На тлі проведення знеболювання, масивної інфузійної та антибактеріальної терапії оцінка стану хворого базується виключно на інтерпретації клініко-лабораторних даних, що може призвести до необґрунтованої релапаротомії. Виконане внаслідок неадекватної оцінки даних оперативне втручання ще більше посилює важкий стан хворого. У той же час чимала частина ускладнень в ранньому післяопераційному періоді залишається нерозпізнаною, а пізня діагностика значно збільшує ризик несприятливого результату повторного втручання внаслідок запізненого його усунення, коли каскад фатальних біохімічних процесів в організмі вже запущений. Тому

пошук можливостей для виявлення предикторів або ранніх, субклінічних ознак «внутрішньочеревної катастрофи» залишається вкрай актуальним завданням [6, 7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити можливості використання ультразвукової діагностики в ранньому післяопераційному періоді для виявлення ускладнень у хворих після накладання товстокишкових анастомозів, та визначення подальшої тактики ведення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проліковано 183 хворих які були прооперовані з накладанням первинного безперервного дворядкового ТКА на лівих відділах товстої кишки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в КУ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 9» (м. Запоріжжя), що є клінічною базою кафедри хірургії і проктології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». З цієї групи обстежено 75 (40,9%) хворих з підозрою на неспроможність ТКА. Методом рандомізації хворих розподілили на дві групи залежно від наявності неспроможності товстокишкового анастомозу (ТКА): 1 група – 32 хворих, у яких розвилась неспроможність, (медіана віку хворих – 65 (57; 75) років, серед них 10 (32%) чоловіків і 22 (68%) жінок). 2 група (контрольна) – 43 хворих, без неспроможності, (медіана віку хворих – 63,5 (58,5; 70,5) років, серед них 17 (39%) чоловіків і 26 (61%) жінок). Групи були співставні між собою за віковим складом, статтю, характером супутніх захворювань. Критеріями включення були: проведено оперативне лікування з накладанням первинного ТКА, письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Усім хворим при надходженні до відділення проведено комплексне клінічне обстеження відповідно до наказу МОЗ України від 02.04.2010 № 297, який визначає обсяг надання медичної допомоги дорослому населенню з хірургічною патологією.

Формування ТКА проводилося шляхом накладання дворядкового безперервного шва, анастомоз сформовано методом «кінець в кінець» з використанням атравматичного шовного матеріалу «Вікріл 3/0», усі анастомози сформовано на лівих відділах товстої кишки.

Дизайн дослідження погоджено з локальним етичним комітетом та отримано висновок про відповідність роботи усім вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.) та чинним зако-

нодавством України (Наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.).

Усім хворим у реальному часі виконувалось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті «DP-9900 Plus» («Mindray», США) з мультичастотним конвексним датчиком 2,5–5,0МГц 35С50НА. В динаміці на 3-ю і 7-му добу післяопераційного періоду. Критеріями направлення на УЗД на 3-ю і 7-му добу післяопераційного періоду були: підвищення температури тіла $\geq 38^\circ\text{C}$, лейкоцитоз у крові $\geq 12 \cdot 10^9$ г/л, зміна кількості, характеру виділень з дренажів, біль та дискомфорт у лівих відділах черевної порожнини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятою методикою з використанням програми «Statistica 10.0» (Stat Soft Inc, США). Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ^2 . Статистично значущими вважали відмінності при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано дані ультразвукової картини стану кишкових анастомозів в динаміці раннього післяопераційного періоду, на 3-ю і 7-му добу з метою виявлення і систематизації ознак неспроможності ТКА.

Було визначено задовільні ультразвукові критерії перебігу репаративних процесів в зоні ТКА:

- нормальна ехогенність тканин навколо анастомозу та органів, прилеглих до анастомозу 17 (22,6%) хворих на 3-ю добу, 26 (34,6%) на 7-му добу відповідно.

- однакову товщину стінок привідної і відвідної петель кишківника, що утворюють анастомоз; 31 (41,3%) хворий на 3-ю добу, 39 (52%) на 7-му добу відповідно

- наявність перистальтики в зоні анастомозу 14 (18,6%) хворих на 3-ю добу, 36 (48%) на 7-му добу відповідно.

Незалежно від особливостей перебігу післяопераційного періоду (навіть при відсутності будь-яких клініко-лабораторних ознак розвитку ускладнень) у пацієнтів реєструвались наявність одного або декількох ультразвукових ознак незадовільного перебігу після операційного періоду.

- підвищення ехогенності тканин навколо анастомозу 58 (77,3%) хворих на 3-ю добу, 49 (65,3%) на 7-му добу відповідно.

- потовщення стінок привідної і відвідної петель кишки більше 3 мм, зі зниженням їх ехогенності 44 (58,6%) хворих на 3-ю добу, 36 (48%) на 7-му добу відповідно.

- наявність газу поза просвіту кишки 9 (12%) хворих на 3-ю добу, 5 (6%) на 7-му добу відповідно.

- наявність рідинних утворень в зоні анастомозу 6 (8%) хворих на 3-ю добу, 12 (16%) на 7-му добу відповідно.

- наявність вільної рідини в черевній порожнині (малий таз, бічні канали, піддіафрагмальний простір) 3 (4%) хворих на 3-ю добу, 2 (2,6%) на 7-му добу відповідно.

Враховуючи це найбільш достовірними ультразвуковими ознаками неспроможності ТКА були наявність газу поза просвітом кишки, яка відзначалася у 9 (28,1%) хворих 1 групи на 3-ю добу і у 5 (15,6%) – на 7-му добу після операції, а також наявність рідинного утворення в зоні ТКА у 6 (18,8%) і 12 (37,5%) пацієнтів, відповідно. Обидві зазначені ультразвукові ознаки не відзначалися у пацієнтів 2 групи із спроможним ТКА. Також достовірно частіше і в більш ранні терміни відзначалося відновлення перистальтики кишки в зоні ТКА, що встановлено у 14 (32,6%) хворих 2 групи на 3-ю і у 29 (67,4%) хворих 2 групи на 7-му добу після операції, в той час як при неспроможності ТКА ця ознака на 3-ю добу, не відзна-

чалася у хворих 1 групи, а на 7-му реєструвалася лише у 7 (21,9%; $\chi^2 = 31,2$; $P < 0,05$) пацієнтів. Отже, ультразвукові ознаки неспроможності ТКА на 3 добу встановлені у 15 (46,8%) хворих 1 групи, 8 (53,4%) з яких проліковано консервативно, зміни тактики лікування потребували 7 (46,6%) пацієнтів. Виконано цим хворим 2 релaparотомії з приводу перитоніту, 3 виведення колостоми з міні доступу, 2 пункційних дренажування рідинного скупчення під УЗД контролем. На 7 добу у 17 (53,1%) хворих, 13 (76,5%) з яких проліковано консервативно, зміни тактики лікування потребували 4 (23,5%) пацієнта відповідно. Виконано цим хворим 3 виведення колостоми з міні доступу, 1 пункційне дренажування рідинного скупчення під УЗД контролем.

Дані результатів УЗД в динаміці післяопераційного періоду у пацієнтів з товстокишковим анастомозом представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Дані УЗД в динаміці післяопераційного періоду у пацієнтів з товстокишковим анастомозом

| № з/п | Найменування параметрів | Група 1 Неспроможність ТКА n = 32 | | | | Група 2 Спроможність ТКА n = 43 | | | |
|-------|------------------------------------|--------------------------------------|------|------|-------|------------------------------------|------|------|------|
| | | 3-ю | | 7-му | | 3-ю | | 7-му | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1 | Наявність перистальтики в зоні ТКА | 0 | 0,0 | 7 | 21,9* | 14 | 32,6 | 29 | 67,4 |
| 2 | Газ поза просвітом кишки | 9 | 28,1 | 5 | 15,6 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 3 | Рідинні утворення в зоні ТКЗ | 6 | 18,8 | 12 | 37,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

Примітка: * – різниця показників між групами на 7-му добу статистично достовірна, $P < 0,05$

ВИСНОВКИ

Отже, ультразвукові ознаки неспроможності ТКА встановлені у 15 (46,8%) хворих 1 групи на 3 добу, що привело до зміни тактики лікування у 7 (46,6%) з них, та у 17 (53,1%) хворих на 7 добу, що привело до зміни тактики лікування у 4 (23,5%) з них відповідно. Рання діагностика

ускладнень дозволила змінити тактику і об'єм інтенсивної терапії з попередженням подальших ускладнень. Своєчасна діагностика ранніх ознак неспроможності анастомозу дозволяє прогнозувати подальший перебіг захворювання, що забезпечує зниження кількості ускладнень та тяжкості їх перебігу.

REFERENCES

1. Agadzhanian DZ. The method of complex treatment of insolvency of the low colonic anastomosis. *Sovremennyye naukoemkie tehnologii*. 2010; 5: 126–128.
2. Milyukov VE, Sapin MR, Efimenko NA. Morphological and functional features of intestinal wound healing during the formation of various enteroenteroanastomoses. *Hirurgiya*. 2004; 1: 38–41.
3. Polianskyi IYu. Pathogenesis, treatment and prevention of failure of intestinal sutures and anastomoses. *Klinichna khirurgiia*. 2005; 11/12: 92–93.
4. Krasilnikov DM, Nikolaev YaYu, Minnullin MM. Surgical treatment of patients and victims with suture failure in diseases and injuries of the gastrointestinal tract. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 2. URL: <http://mfvt.ru/category/pmpaper/pm-02-13-hirurgia-onkologia>.
5. Lohvitskiy CB, Darvin VV. Prevention of insolvency of the sutures of the colon in case of its damage. *Hirurgiya*. 1992; 9–10: С. 51–56.
6. Mitchenko OI, Korpachov VV. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: metod. rekomendatsii Robochoi hrupy z problem

metabolichnoho syndromu, tsukrovoho diabetu, prediabetu ta sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan Ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv i Ukrainskoi asotsiatsii endokrynologiv. Kyiv; 42 p.

7. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV. Immunology. Vinnytsia, TOV «Merkiuri Podillia», 2013, pp. 564.

8. Kukleta JF, Freytag C, Weber M. Efficiency and safety of mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair using n-butyl cyanoacrylate: long-term biocompatibility in over 1,300 mesh fixations. *Hernia*. 2012; 16: 153–162.

9. Scognamiglio F, Travan A, Rustighi I. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications. *Journal of Biomedical Materials*

Research. 2016; 104 (3): 626–639.

10. Romero IL, Malta JB, Silva CB. Antibacterial properties of cyanoacrylate tissue adhesive: Does the polymerization reaction play a role? *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57 (5): 341–344.

11. Marques BC, Colloni NR, Lopes FG. Comparative study of the healing process of the aponeurosis of the anterior abdominal wall of rats after wound closure using 3-0 nylon suture and N-butyl-cyanoacrylate tissue adhesive. *Acta Cir Bras*. 2008; 23 (4): 353–363.

12. Barreno AC, Vergiu CC, Malatto JR. Biocompatibility of n-butyl-cyanoacrylate compared to conventional skin sutures in skin wounds. *Revista Odontologica Mexicana*. 2013; 17 (2): 81–89.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.4](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.4)

О. Д. Рязанова, Г. І. Резніченко

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

O. D. Ryazanova, G. I. Reznichenko

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

ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТАХ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Optimization of antibacterial therapy for nonspecific vaginitis in women of reproductive age

Реферат

Мета роботи. Вивчити бактеріологічний склад і чутливість мікрофлори піхви та оптимізувати антибактеріальну терапію у жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом та бактеріальним вагінозом.

Матеріали та методи. У дослідженні приймали участь 160 жінок (100%) жінок, які були розділені на 2 клінічні групи з підгрупами: основна група – 94 (58,8%) хворі на НВ, які отримували лікування згідно розроблених клініко-діагностичних алгоритмів і схем. Група порівняння – 66 (41,2%) хворих на НВ, які отримували лікування згідно відомих протоколів. Методи дослідження: клінічне обстеження, гінекологічний огляд, мікроскопічне дослідження (мікроскопія мазка виділень з піхви з оцінкою за критеріями Амсея, Нугента, Дондерса), бактеріологічний посів та встановлення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів на автоматичному мікробіологічному аналізаторі «VITEK 2» (Франція), статистичні.

Результати. У жінок, хворих на АВ, найбільш високий відсоток чутливості мікрофлора піхви мала до моксифлоксацину – 30,0% і не мала резистентних збудників, у хворих на БВ – чутливість до секнідазолу склала 86,3%. Тому, після призначених відповідних антибіотиків, встановлено вірогідне зменшення в основній групі *Escherichia coli* ($\chi^2 = 7,23$; $P = 0,008$), *Staphylococcus aureus* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$), *Streptococcus agalactiae* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$) при АВ, та вірогідне зменшення *Gardnerella vaginalis* ($\chi^2 = 28,20$; $P = 0,001$) і *Atopobium vaginae* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$) при БВ.

Abstract

Purpose of the study. To study the bacteriological composition and sensitivity of vaginal microflora and to optimize antibacterial therapy in women of reproductive age with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis.

Materials and methods. 160 women (100%) were examined, which were divided into 2 clinical groups with subgroups: the main group – 94 (58,8%) patients with nonspecific vaginitis, who received treatment according to developed clinical diagnostic algorithms and schemes. The comparison group included 66 (41,2%) patients with nonspecific vaginitis, who received treatment according to known protocols. Methods: general clinical examination, gynecological examination, microscopic study (microscopy of vaginal smears according to the Amsel, Nugent and Donders criteria), bacteriological seeding and determination of the microflora's sensitivity to antibacterial drugs on the automatic microbiological analyzer «VITEK 2» (France), statistical.

Results. In women with AV the highest percentage of sensitivity of vaginal microflora was to moxifloxacin – 30,0% and there were no resistant pathogens, in patients with BV – sensitivity to secnidazole was 86,3%. After appropriate antibiotics were prescribed, a significant decrease was established in the main group of *Escherichia coli* ($\chi^2 = 7,23$; $P = 0,008$), *Staphylococcus aureus* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$), *Streptococcus agalactiae* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$) in AV, and a significant decrease of *Gardnerella vaginalis* ($\chi^2 = 28,20$; $P = 0,001$) and *Atopobium vaginae* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$) in BV.

Висновки. Встановлення виду збудника, його чутливості до антибіотиків та призначення раціональної антибактеріальної терапії вірогідно покращують клінічну ефективність у найближчі та віддалені терміни, знижують частоту рецидиву неспецифічних вагінітів.

Ключові слова: неспецифічні вагініти, аеробний вагініт, бактеріальний вагіноз, антибактеріальна терапія.

Conclusion. Establishing the type of causative bacteria, its sensitivity to antibiotics and the appointment of rational antibacterial therapy are likely to improve clinical effectiveness in the near and long terms, reduce frequency of recurrence of nonspecific vaginitis.

Keywords: nonspecific vaginitis, aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, antibacterial therapy.

ВСТУП

Неспецифічні вагініти (НВ) у жінок репродуктивного віку посідають одне з провідних місць в структурі гінекологічної патології. Особлива увага в усьому світі приділяється аеробному вагініту (АВ), який виявляється у 5–24% випадках, та бактеріальному вагінозу (БВ), поширеність якого варіює від 19% до 68% [1, 2]. Як відомо, нормальна мікрофлора піхви жінки складається з більше 60 видів різних бактерій, серед яких домінуючими є лактобактерії (90–95% від загального складу). Саме лактобацили за рахунок продукції молочної кислоти, перекисню водню та антимікробних факторів підтримують кисле середовище піхви, блокують адгезію та пригнічують ріст умовно-патогенних бактерій. При розвитку АВ або БВ кількість лактобацил значно зменшується, що призводить до збільшення кількості аеробної або анаеробної флори, відповідно [3, 4, 5]. Не існує одного конкретного збудника НВ. За даними літературних джерел частота виділення анаеробних бактерій при БВ наступна: *Gardnerella vaginalis* (60–100%), *Atopobium vaginae* (40–96%), *Bacteroides* spp. (53–97%), *Mobiluncus* spp. (65–85%), *Mycoplasma hominis* (24–75%). Превалювання аеробів при АВ наступне: стрептококи групи В (0,7–58,7%), *Staphylococcus aureus* (6–37,4%), *Escherichia coli* (4–23%), *Enterococcus faecalis* (0,3–2,4%), *Klebsiella* spp. (2–8,1%), *Pseudomonas* spp. (5–16,7%), *Proteus* spp. (3–33,3%), *Acinetobacter* spp. (6,8%) [6–10]. Полімікробний фактор виникнення НВ та здатність бактерій виробляти резистентність до різних лікувальних речовин не дають змогу стандартизувати лікування, особливо для АВ, що і призводить до високої частоти рецидивів НВ в перший рік після терапії і складає від 30% до 70% [11, 12, 13]. Тому залишається актуальним питання не тільки якісного та кількісного визначення збудника НВ, але й визначення чутливості бактерій до антибактеріальних препаратів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити бактеріологічний склад і чутливість мікрофлори піхви та оптимізувати антибактеріальну терапію у жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом та бактеріальним вагінозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні приймали участь 160 жінок (100%) жінок, які були розділені на 2 клінічні групи з підгрупами: основна група – 94 (58,8%) хворих на НВ, які отримували лікування згідно розроблених клініко-діагностичних алгоритмів і схем; підгрупа А – жінки раннього репродуктивного віку, підгрупа Б – жінки пізнього репродуктивного віку. Група порівняння – 66 (41,2%) хворих на НВ, які отримували лікування згідно відомих протоколів; підгрупа 1А – жінки раннього репродуктивного віку, підгрупа 1Б – жінки пізнього репродуктивного віку. Розподіл хворих за основним діагнозом захворювання (АВ або БВ) становив однакове відсоткове співвідношення (50/50%), як у групах (основній і групі порівняння), так і у підгрупах за віком (А і Б та 1А і 1Б).

Критерії включення у дослідження: жінки, хворі на НВ, віком від 18 до 49 років; жінки, хворі на АВ або БВ; первинний або рецидивний НВ; відсутність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; відсутність цукрового діабету; відсутність хвороб обміну речовин.

Критерії невключення у дослідження: жінки, хворі на НВ, молодше 18 та старше 49 років; жінки, хворі на НВ кандидозної або трихомонозної етіології; наявність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; наявність об'ємних новоутворень жіночих статевих органів; наявність захворювань гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; наявність суб- і декомпенсованих супутніх захворювань; наявність онкохвороби; наявність цукрового діабету; наявність хвороб обміну речовин; наявність аутоімунних захворювань.

Дизайн дослідження погоджено з локальним етичним комітетом (протокол № 8 від 12.10.2020 р.), отримано висновок про відповідність роботи усім вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ІСН/ГСР, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.) та чинним законодавством України (Наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.). Всі жінки були проінформовані щодо дослідження, отримано інформовану згоду.

Обстеження жінок включало наступні методи дослідження: клінічне обстеження, гінекологічний огляд, мікроскопічне дослідження (мікроскопія мазка виділень з піхви з оцінкою за критеріями Амселя, Нугента, Дондерса), бактеріологічний посів та встановлення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів з використанням ідентифікаційних карт («Biomerieux», Франція) на автоматичному мікробіологічному аналізаторі «VITEK 2» (Франція), статистичні.

При оцінці результатів бактеріального складу піхви враховували превалюючий від збудника та перевищення ступіні обсіменіння у КОЕ/мл порівняно до значень здорових осіб.

Оцінка клінічної ефективності лікування пацієнток основної і групи порівняння здійснювалась протягом 2 місяців. Критеріями оцінки клінічної ефективності були: середній термін клінічного вилікування (відсутність скарг, нормалізація даних гінекологічного огляду), доба; середній термін нормалізації при мікроскопії мазка виділень з піхви (критерії Амселя, Нугента, Дондерса), доба; частота рецидиву (через 12 місяців), %.

Частота відстеження найближчих результатів через 2 місяці склала 73 (77,6%) з 94 в основній і 48 (73,8%) з 65 випадків в групі порівняння ($\chi^2 = 0,31$; $P = 0,58$), віддалених через 12 місяців – 36 (38,3%) і 23 (35,4%), відповідно ($\chi^2 = 0,14$; $P = 0,71$).

Статистична обробка отриманих даних проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми «Statistica 10.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Діагностичні ознаки БВ у жінок репродуктивного віку до лікування свідчать, що за критеріями Амселя і Нугента вірогідної різниці між показниками груп і підгруп хворих не було.

Результати мікроскопічного дослідження мазка піхви до лікування за критеріями Дондерса у жінок з АВ не мали вірогідної різниці у підгрупах А і 1А, Б і 1Б. В підгрупах А і Б, 1А і 1Б відмічена вірогідна різниця за 3–4 балами оцінки.

Бактеріологічне дослідження включало бактеріологічний посів мазка піхви та встановлення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів.

Результати показали, що бактеріологічний склад піхви у жінок з АВ до лікування за превалюючим збудником складав: *Enterococcus faecalis* – 27 (33,7%), *Escherichia coli* – 21 (26,2%), *Staphylococcus aureus* – 10 (12,5%), *Streptococcus agalactiae* – 9 (11,3%), *Klebsiella pneumoniae* – 8 (10,0%), *Staphylococcus haemolyticus* – 5 (6,3%) з 80 хворих, а при БВ: *Gardnerella vaginalis* – 41 (51,2%), *Atopobium vaginae* – 11 (13,7%), *Mycoplasma hominis* – 7 (8,7%), *Mobiluncus* spp. – 5 (6,4%), *Clostridium bifermentans* – 5 (6,4%),

Prevotella spp. – 3 (3,7%), *Megasphaera* spp. – 3 (3,7%), *Sneathia* spp. – 3 (3,7%), *Leptotrichia* spp. – 2 (2,5%) також з 80 хворих.

Отже, бактеріологічний склад піхви при АВ і БВ до лікування між відповідними підгрупами основної і групи порівняння вірогідно не відрізнявся.

Чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів системної дії при АВ і БВ наведена у таблиці 1.

Аналіз отриманих даних свідчить, що у хворих на АВ найбільш високий відсоток чутливості мікрофлора піхви мала до моксифлоксацина, що склало 24 (30,0%), помірну стійку – 56 (70,0%) випадків з 80 хворих і не мала резистентних збудників. У хворих на БВ мікрофлора піхви була найчастіше чутлива до секнідазола у 69 (86,3%), не мала помірно стійку чутливість та була резистентна у 11 (13,7%) з 80 хворих.

Тобто, найбільший сумарний відсоток чутливості збудників (S (чутливий) + I (помірно стійкий)) до антибактеріальних препаратів системної дії з урахуванням особливостей бактеріологічного складу піхви (АВ чи БВ) встановлений для моксифлоксацина і секнідазола, відповідно.

Отримані дані дозволили включити до складу комплексної медикаментозної терапії антибактеріальні препарати системної дії за наступною схемою: при АВ – моксифлоксацин 400 мг 1 таблетка перорально 1 р/добу протягом 6 днів, при БВ – секнідазол 2 г одноразово перорально.

Бактеріологічний склад піхви при АВ і БВ після лікування наведений у таблиці 2.

Результати аналізу таблиці 2 свідчать, що при порівнянні результатів між підгрупами АВ основної групи до і після лікування встановлено вірогідне зменшення частоти виявлення *Escherichia coli* ($\chi^2 = 7,23$; $P = 0,008$), *Staphylococcus aureus* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$), *Streptococcus agalactiae* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$). Інші збудники захворювання в основній групі хворих після лікування зовсім не виділялись.

Порівняння результатів між підгрупами АВ групи порівняння до і після лікування довело, що після терапії визначались умовно-патогені бактерії без вірогідної різниці, ніж до лікування ($P > 0,05$).

Порівняння результатів між підгрупами БВ основної групи до і після лікування довело вірогідне зменшення частоти виявлення *Gardnerella vaginalis* ($\chi^2 = 28,20$; $P = 0,001$), *Atopobium vaginae* ($\chi^2 = 3,87$; $P < 0,049$), а також зникнення *Prevotella* spp., *Megasphaera* spp., *Mobiluncus* spp., *Clostridium bifermentans*, *Leptotrichia* spp.

Порівняння результатів між підгрупами БВ групи порівняння до і після лікування довело, що після терапії відмічається тенденція до зниження виявлення збудників бактеріального вагінозу, проте без вірогідної різниці між результатами до та після лікування, крім зникнення *Leptotrichia* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium bifermentans*.

При порівнянні результатів бактеріологічного посіву вагінальних виділень у жінок з АВ основної групи і групи порівняння після лікування виявлено, що в основній групі відмічалось вірогідне зменшення виявлення *Escherichia coli* ($\chi^2 = 5,58$; $P = 0,019$), *Staphylococcus aureus* ($\chi^2 = 6,25$; $P = 0,013$), *Streptococcus agalactiae* ($\chi^2 = 4,74$; $P = 0,030$) щодо групи порівняння. Інші збудники захворювання у основній групі зовсім не виділялись, а в групі порівняння зберігались *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*.

При порівнянні результатів бактеріологічного посіву вагінальних виділень у жінок з БВ основної групи і групи порівняння після лікування виявлено, що в основній групі відмічалось вірогідне зменшення виявлення *Gardnerella vaginalis* ($\chi^2 = 3,89$; $P = 0,049$) і *Atopobium vaginae* ($\chi^2 = 7,84$; $P = 0,006$), а також зникнення *Megasphaera spp.* і *Mobiluncus spp.*

Отже, бактеріологічний склад піхви при АВ і БВ після лікування між відповідними підгру-

пами основної і групи порівняння вірогідно відрізнявся за якісним складом мікрофлори і мав вірогідно кращий позитивний клінічний ефект у відповідних підгрупах основної групи, ніж групи порівняння.

Аналіз результатів довів, що запропоновані комплексні схеми медикаментозного лікування НВ у жінок репродуктивного віку вірогідно покращують клінічну ефективність у найближчі та віддалені терміни, що супроводжується більш швидким зникненням скарг з $5,69 \pm 0,7$ до $3,72 \pm 0,6$ діб ($t = 2,1$; $P = 0,034$), нормалізацією місцевого стану при гінекологічному огляді з $11,27 \pm 0,7$ до $7,15 \pm 0,8$ діб ($t = 3,9$; $P = 0,001$), відновленням при мікроскопії мазка виділень з піхви за критеріями Амсея з $10,89 \pm 0,8$ до $8,34 \pm 0,6$ діб ($t = 2,6$; $P = 0,011$), Нугента з $12,45 \pm 0,8$ до $8,56 \pm 0,7$ діб ($t = 3,7$; $P = 0,001$), Дондерса з $13,75 \pm 1,0$ до $10,62 \pm 0,9$ діб ($t = 2,3$; $P = 0,021$), зниженням частоти рецидивів з 60,8 до 33,3% ($\chi^2 = 4,32$; $P = 0,038$).

Таблиця 1

Чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів системної дії при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі

| Збудник | Група антибіотика | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | S | R | R | R | R | S | S | S | R | R | S | I |
| <i>Atopobium vaginae</i> | S | R | S | S | S | S | R | S | S | R | R | R |
| <i>Prevotella spp.</i> | S | R | I | I | S | S | R | R | R | R | S | R |
| <i>Megasphaera spp.</i> | R | R | I | I | S | S | R | S | R | R | S | R |
| <i>Mobiluncus spp.</i> | S | S | S | S | S | R | R | R | R | S | S | R |
| <i>Sneathia spp.</i> | R | R | S | S | S | R | R | R | R | R | S | R |
| <i>Clostridium bifermentans</i> | R | R | R | S | S | R | R | R | S | S | S | R |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | R | R | R | R | S | R | S | R | S | S | S | R |
| <i>Escherichia coli</i> | R | R | R | S | S | I | R | I | R | S | R | S |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | R | R | R | R | R | I | R | R | S | S | R | S |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | R | R | R | R | R | I | S | S | S | S | R | S |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | R | R | R | R | R | S | S | R | S | S | R | S |
| <i>Leptotrichia spp.</i> | S | R | S | S | S | R | R | R | R | R | S | R |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | R | S | S | S | S | S | R | S | R | R | R | R |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | S | S | S | S | S | S | R | S | S | S | R | S |

Примітка: R – резистентний; S – чутливий; I – помірно стійкий. Група антибіотика: пеніциліни – 1; цефалоспорини 1, 2 покоління – 2; цефалоспорини 3 покоління – 3; цефалоспорини 4 покоління – 4; карбапенеми – 5; фторхинолони (моксифлоксацин) – 6; макроліди – 7; аміноглікозиди – 8; лінезолід – 9; ванкомицин – 10; похідні нітроїмідазолу (секнідазол) – 11; тайгециклін – 12

**Бактеріологічний склад піхви при аеробному вагініті
і бактеріальному вагінозі після лікування**

| Збудник | Групи | | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------|------------------|------------|------------------|--------------------|-------------------|------------|-------------------|
| | Основна, n = 94 | | | | Порівняння, n = 66 | | | |
| | АВ, n = 47 | | БВ, n = 47 | | АВ, n = 33 | | БВ, n = 33 | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 0 | 0 | 3 | 6,4 ^λ | 0 | 0 | 7 | 21,2 ^Δ |
| <i>Atopobium vaginae</i> | 0 | 0 | 1 | 2,1 ^λ | 0 | 0 | 7 | 21,2 ^Δ |
| <i>Prevotella</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 ^λ | 0 | 0 | 0 | 0 ^λ |
| <i>Megasphaera</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 ^λ | 0 | 0 | 0 | 3,0 ^Δ |
| <i>Mobiluncus</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 ^λ | 0 | 0 | 1 | 6,1 ^Δ |
| <i>Sneathia</i> spp. | 0 | 0 | 1 | 0 ^λ | 0 | 0 | 2 | 3,0 |
| <i>Clostridium bifermentas</i> | 0 | 0 | 0 | 2,1 | 0 | 0 | 1 | 0 ^λ |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | 0 | 0 | 1 | 0 ^λ | 0 | 0 | 0 | 0 ^λ |
| <i>Escherichia coli</i> | 2 | 4,3 [#] | 0 | 2,1 | 0 | 0 | 1 | 3,0 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 0 | 0 [#] | 0 | 0 | 4 | 12,1 [*] | 0 | 0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 2,1 [#] | 0 | 0 | 6 | 18,2 [*] | 0 | 0 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 0 | 0 [#] | 0 | 0 | 3 | 9,1 [*] | 0 | 0 |
| <i>Leptotrichia</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 ^λ | 0 | 0 | 0 | 0 ^λ |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0 | 0 [#] | 0 | 0 | 2 | 6,1 [*] | 0 | 0 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 | 2,1 [#] | 0 | 0 | 5 | 15,2 [*] | 0 | 0 |

Примітка: * – вірогідність різниці показників між підгрупами АВ основної і групи порівняння ($P < 0,05$); Δ – вірогідність різниці показників між підгрупами БВ основної і групи порівняння ($P < 0,05$); # – вірогідність різниці показників між підгрупами АВ основної групи до і після лікування та підгрупами АВ групи порівняння до і після лікування ($P < 0,05$); λ – вірогідність різниці показників між підгрупами БВ основної групи до і після лікування та підгрупами БВ групи порівняння до і після лікування ($P < 0,05$)

ВИСНОВКИ

1. Бактеріологічний склад піхви у хворих при АВ за превалюючим збудником складав: *Enterococcus faecalis* 33,7%, *Escherichia coli* – 26,2%, *Staphylococcus aureus* – 12,5%, *Streptococcus agalactiae* – 11,3%, *Klebsiella pneumoniae* – 10,0%, *Staphylococcus haemolyticus* – 6,3%, при БВ: *Gardnerella vaginalis* – 51,2%, *Atopobium vaginae* – 13,7%, *Mycoplasma hominis* – 8,7%, *Mobiluncus* spp. – 6,4%, *Clostridium bifermentas* – 6,4%, *Prevotella* spp. – 3,7%, *Megasphaera* spp. – 3,7%, *Sneathia* spp. – 3,7%, *Leptotrichia* spp. – 2,5%.

2. У хворих при АВ найбільш високий відсоток чутливості мікрофлора піхви мала до

моксифлоксацина, що склало 30,0%, помірну стійку – 70,0% і не мала резистентних збудників, при БВ – до секнідазола, що склало 86,3%, не мала помірно стійку чутливість та була резистентна у 13,7% випадках.

3. Запропоновані антибактеріальні препарати у комплексній медикаментозній терапії НВ у жінок репродуктивного віку вірогідно покращують клінічну ефективність у найближчі та віддалені терміни, що супроводжується більш швидким зникненням скарг, нормалізацією місцевого стану при гінекологічному огляді, відновленням при мікроскопії мазка виділень з піхви за критеріями Амсея, Нугента, Дондерса, зниженням частоти рецидивів хвороби.

REFERENCES

1. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns. *Microb Pathog.* 2019; 127: 21–30. doi:10.1016/j.micpath.2018.11.046.

2. Ma, X., Wu, M., Wang, C. et al. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes:

a narrative review. *Reprod Health.* 2022; 19, 21. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01292-8>.

3. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne).* 2018; 13 (5): 1–11. doi:10.3389/fmed.2018.00181.

4. Li T, Liu ZH, Li K et al. Evaluation of the vaginal microbiome in clinical diagnosis and

management of vaginal infectious diseases. *Chin Med J.* 2019; 132 (9): 1100–1103. doi: 10.1097/CM9.0000000000000211.

5. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N et al. The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1–8. doi:10.3389/fmicb.2019.02451.

6. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (2): 223–238. doi:10.1128/CMR.00075-15.

7. Kaambo E, Africa C, Chambuso R et al. Vaginal Microbiomes Associated with Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health.* 2018; 6: 1–6. doi:10.3389/fpubh.2018.00078.

8. Salinas AM, Osorio VG, Pacha-Herrera D et al. Vaginal microbiota evaluation and prevalence of key pathogens in ecuadorian women: an epidemiologic analysis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 1–18. doi:10.1038/s41598-020-74655-z.

9. Yalew GT, Muthupandian S, Hagos K, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic

vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2022; 17 (2): e0262692. doi:10.1371/journal.pone.0262692.

10. Wang C, Fan A, Li H et al. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020; 96 (4): 1–11. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114981.

11. Sherrard J, Wilson J, Donders G et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018; 29 (13): 1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.

12. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 245: 143–148. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.

13. Qi W, Li H, Wang C et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 759–795. doi:10.3389/fcimb.2021.759795.

Стаття надійшла до редакції 31.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.5)*М. М. Милиця, М. Д. Постолєнко, К. М. Милиця, В. В. Солдусова**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**M. M. Militsa, M. D. Postolenko, K. M. Militsa, V. V. Soldysova**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

СУЧАСНИЙ ІНДИВІДУАЛЬНО-КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД В ЛІКУВАННІ ГЕМОРОЇДАЛЬНОЇ ХВОРОБИ

Modern individual-comprehensive approach in the treatment of hemorrhoids

Реферат

Мета дослідження. Проаналізовано ефективність сучасних методів лікування у 485 пацієнтів з хронічним гемороєм II–III–IV стадії за останні 3 роки.

Результати. Впроваджено індивідуально-комбінований підхід до лікування геморою, так як у багатьох пацієнтів можна водночас спостерігати вузли на різних стадіях хвороби. Використовували комбінацію методів з різними способами впливу на патогенез гемороїдальної хвороби. Завдяки впровадженню комплексу системних заходів отримано добрі результати, а саме на 35–40% скорочується термін загоєння післяопераційних ран та на 3–4 бали зменшується інтенсивність післяопераційного болю за 10 бальною аналоговою візуальною шкалою.

Висновки. Використання індивідуального комплексного підходу до кожного хворого в питанні вибору тактики хірургічного лікування геморою та широке впровадження сучасних методик дозволило скоротити тривалість післяопераційного періоду, зберегти радикальність втручання та зменшити вірогідність розвитку рецидивів.

Ключові слова: геморої, мініінвазивні методи лікування.

Abstract

Purpose of the study. The aim of the study was to analyze the effectiveness of modern treatments in 485 patients with chronic hemorrhoids stage II–III–IV over the past 3 years.

Results. An individual-combined approach to the treatment of hemorrhoids has been introduced, as many patients can have nodules at different stages of the disease at the same time. Used a combination of methods with different ways to influence the pathogenesis of hemorrhoids. Thanks to the introduction of a set of systemic measures, good results were obtained, namely the healing time of postoperative wounds was reduced by 35–40% and the intensity of postoperative pain was reduced by 3–4 points on a 10-point analog visual scale.

Conclusions. The use of an individual integrated approach to each patient in choosing the tactics of surgical treatment of hemorrhoids and the widespread introduction of modern techniques, has reduced the duration of the postoperative period, preserve radical intervention and reduce the likelihood of recurrence.

Keywords: hemorrhoids, minimally invasive treatments.

ВСТУП

Геморої є одним з найпоширеніших захворювань людини. За даними епідеміологічних досліджень захворюваність на цю хворобу сягає 120–140 випадків на 1 тис. дорослого населення.

Отже, приблизно кожна 6–7 доросла людина стикається з цією проблемою [3, 6].

У структурі колопроктологічних захворювань на геморої, за даними різних авторів, припадає 35–43%. Слід зазначити, що хворіють переважно люди соціально-активного віку 30–55 років.

Частота виникнення геморою серед працездатного населення, що призводить до тимчасової непрацездатності в періоди загострення, а також до зниження рівня якості життя, робить лікування геморою важливою загально-медичною і соціально-економічною проблемою [1, 3, 4].

Висока захворюваність на геморою, що спостерігається в останні десятиліття, напевно пов'язана з особливостями життя сучасної людини (нераціональне харчування, тривале перебування у сидячому положенні, тощо).

В етіопатогенезі основну роль відіграє дефект сполучної тканини в ділянці анального каналу. Так, гемороїдальні сплетення разом зі слизовою оболонкою фіксовані до стінок анального каналу зв'язкою Паркса і/або м'язом Трейца. При фрагментації і розтягуванні їх волокон (внаслідок зазначених вище причин) відбувається опущення анальної слизової оболонки, погіршення відтоку крові, стазу, гіперплазії кавернозної тканини [4, 5].

Існує велика кількість публікацій, присвячених цій проблемі, проте багато питань лікування геморою та його ускладнень продовжують залишатися дискусійними, а вибір обсягу та методу хірургічної корекції при цьому захворюванні досі остаточно не вирішені. Описана велика кількість методів хірургічного лікування геморою, що підтверджує відсутність ідеального методу.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізувати ефективність сучасних методів лікування геморою, що використовуються в нашій клініці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі використовували класифікацію за Голінгером, де в залежності від тяжкості захворювання прийнято виділяти 4 ступені випадіння гемороїдальних вузлів.

Лікування гемороїдальної хвороби не має шаблонів й вимагає індивідуального підходу до кожного хворого. Питання вибору тактики хірургічного лікування є досить непростим, і часто потребує індивідуального підходу.

Та в цілому вважається, що на I–II стадії захворювання достатнім є консервативне лікування, на II–III додаються мініінвазивні методики (лікування латексними кільцями, перев'язка гемороїдальних артерій під контролем ультразвуку, лазерна коагуляція тощо), а ось на IV стадії варто вдаватися до хірургічного втручання.

У відділенні проктології Міської лікарні № 9 та Клініці Святого Миколая, що є базами кафедри хірургії і проктології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», провели аналіз лікування 485 пацієнтів з хронічним гемороєм II–III–IV стадій, які були проліковані з 2019 по 2022 роки. Співвід-

ношення жінок та чоловіків становило близько 1 : 1, середній вік пацієнтів – 44 роки (84,6% були особами працездатного віку). Серед них 63 (13,6 ± 2,1%) хворих проліковані з II стадією геморою, 271 (56,7 ± 1,9%) хворий – з III стадією, 151 (29,7 ± 1,7%) хворий з IV стадією.

Усім пацієнтам обов'язково виконували огляд періанальної області, пальцеве дослідження прямої кишки та огляд в дзеркалах і колоноскопію за показаннями.

Оперативні втручання виконували під епідурально-сакральною анестезією, що є найбільш адекватним методом завдяки вираженій та тривалій міорелаксуючій дії на замикальний апарат прямої кишки.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В роботі клініки впроваджено індивідуально-комбінований підхід до лікування геморою, так як у багатьох пацієнтів можна водночас спостерігати вузли на різних стадіях хвороби. Тому, на нашу думку, слід використовувати комбінацію методів з різними способами впливу на патогенез гемороїдальної хвороби, щоб підвищити ефективність за допомогою кумулювання позитивних рис, та невілювати негативні риси кожного з них. Це відповідає сучасним тенденціям мініінвазивності та збереження малозмієних тканин.

Видалення вузлів, що збільшені до II стадії, лікували консервативно або проводили лікування латексними кільцями (n = 46). Обов'язковою умовою була наявність окремо розташованих внутрішніх гемороїдальних вузлів з чіткими кордонами. Хороші результати у віддаленому періоді відзначали у 65–75%, ускладнення виникли у 4%, у вигляді кровотечі (3%) та рецидиву захворювання (12%).

Оптимальним підходом до лікування вузлів II–III стадії, на думку авторів, є проведення деартеріалізації гемороїдальних вузлів з можливою мукопексією (n = 136). Деартеріалізацію можна проводити з використанням методики HAL-RAR (ультразвукового обладнання із доплером) або під візуальним контролем. Адже в клінічних дослідженнях доведено схожу ефективність цих двох підходів [1, 6, 7]. Критеріями правильної перев'язки гемороїдальних судин вважається зникнення шуму пульсації при аноскопії. Залишковий пролапс слизової прямої кишки відзначено у 7% хворих з III стадією геморою. Перебування пацієнтів у лікарні було 1–2 дні, повернення до роботи через 3–4 дні. Післяопераційний біль спостерігався лише у 18,4% хворих. Ускладнення в ранньому післяопераційному періоді зустрічалися у 3–4%. Віддалені результати лікування свідчали про високу ефективність методики.

Найчастішою операцією з приводу геморою III–IV стадії була гемороїдектомія за Міліганом-

Морганом, в закритій модифікації за Фергюсоном, що передбачає видалення трьох груп гемороїдальних вузлів з ушиванням післяопераційної рани. Вона є одним з радикальних втручань при геморої, але асоціюється довшим періодом реабілітації. Видаляли гемороїдальні вузли з делікатним висіченням кавернозної тканини і пролабуючої слизової, зашиванням післяопераційної рани та максимальним збереженням профілю анального каналу. В післяопераційному періоді інтенсивність болю у перші сутки була вище, ніж при методиці деартеріалізації. Процес загоєння та відновлення працездатності відбувається довше (22 ± 21), частота рецидивів була меншою і склала 5,4%.

Удосконалення технічних засобів дозволило використовувати високочастотну монополярну коагуляцію ($n = 178$) та біполярну коагуляцію апаратом Liga Sure ($n = 84$), як сучасну альтернативу класичній гемороїдектомії. Слід відзначити меншу інтенсивність болю в першу добу та протягом післяопераційного періоду з однаковим терміном перебування в стаціонарі ($6 \pm 2,1$).

Ще одним сучасним варіантом хірургічного лікування, геморою III–IV стадії є операція Лонго ($n = 12$). При цьому проводиться кругова резекція слизової оболонки прямої кишки (вище зубчастої лінії) з подальшим підтягуванням і ушиванням, без видалення кавернозної тканини. У результаті цього гемороїдальні вузли підтягуються догори, зменшується їх кровопостачання, вони зменшуються в об'ємі. Відзначався менший термін госпіталізації 2–3 дні, значно менший біль, ніж при закритій методиці. Серед ускладнень у 19% були присутні тенезми в перші 2 місяці післяопераційного періоду.

Важливим аспектом лікування геморою є необхідність комплексного системного підходу на всіх стадіях захворювання. На ранніх стадіях геморою він дозволяє зупинити прогресування патології чи навіть подолати її, а при поєднанні з хірургічним втручанням зменшує ризик ускладнень та рецидиву.

Такий системний підхід до лікування має включати:

- раціональне харчування (достатнє споживання рідини та клітковини);
- нормалізацію акту дефекації (використання послаблювальних та інших лікарських засобів для корекції процесів травлення у випадку недостатньої ефективності раціонального харчування);
- оптимальні фізичні навантаження та руховий режим (уникати тривалого статичного навантаження та тривалого сидіння, особливо на унітазі);
- венотоніки (флавоноїди).

Завдяки використанню комплексу системних заходів отримані добрі результати, а саме на 35–40% скорочується термін загоєння післяопераційних ран та на 3–4 бали зменшується інтенсивність післяопераційного болю за 10 бальною аналоговою візуальною шкалою.

ВИСНОВКИ

Використання індивідуального комплексного підходу до кожного хворого в питанні вибору тактики хірургічного лікування геморою та широке впровадження сучасних методик дозволяє скоротити тривалість післяопераційного періоду, зберегти радикальність втручання та зменшити вірогідність розвитку рецидивів.

REFERENCES

1. Aigner F. The vascular nature of haemorrhoids. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 10 (7): 1144–50.
2. Faucheron JL, Gangner Y. Doppler-Guided Hemorrhoidal Artery Ligation for the Treatment of Symptomatic Hemorrhoids: Early and Three-Year Follow-up Results in 100 Consecutive Patients. *Dis Colon Rectum.* 2008; 25: 945–9.
3. Gherlov GK, Zukov DV, Karpovich AV et al. Surgical treatment of hemorrhoids. *Surgery.* 2008; 9: 19–24.
4. Jayne D, Stuto A. *Transanal Stapling Techniques for Anorectal Prolapse.* Springer-Verlag London Limited; 2009. 135 p.
5. Laurence R Sands, Dana R Sands. *Ambulatory colorectal surgery.* Informa Healthcare USA, Inc; 2009. 338 p.
6. Mishalov VG, Dibrova VA, Tsema BV. Surgery treatment of hemorrhoids. *Surgery of Ukraine.* 2008; 3: 76–86.
7. Mamchich VI, Palienco RK, Andriets VS et al. Treatment of acute hemorrhoids using minimally invasive techniques. *Surgery of Ukraine.* 2006; 2: 72–4.
8. Shudrak AA. Modern surgical methods of treatment of hemorrhoids. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University.* 2010; 14 (2): 372–7.
9. Zaharash MP, Poida OI. Modern diagnosis and treatment of chronic hemorrhoids. Experience of the Coloproctological Center of Ukraine. *Health of Ukraine.* 2005; 110: 17–9.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.6](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.6)**В. П. Мірошниченко, Б. М. Голдовський**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**V. P. Miroshnichenko, B. M. Goldovski**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

НАДЗВИЧАЙНА СИТУАЦІЯ ЯК ПРОБЛЕМА НАШОГО ЧАСУ

Emergency as a problem of our time

Реферат

Відсутність загального поняття «надзвичайна ситуація» визначила завдання: розглянути смислове значення відомих формулювань надзвичайних ситуацій та стадій їх розвитку; на основі одержаного аналізу визначити механізм розвитку надзвичайної ситуації; сформулювати сучасне поняття надзвичайної ситуації та зробити висновки про її роль розвитку катастроф. Як результат, представлений узагальнений механізм розвитку надзвичайної ситуації, що включає 5 послідовних стадій: потенційну (ризик), початкову (загрози), катастрофну, рецесії та наслідків. Ця стадійність надзвичайної ситуації НС знайшла своє відображення у її змісті та узагальненому формулюванні. Надзвичайна ситуація – це стрибкоподібні зміни стану зовнішнього середовища та соціуму, що виникають у вигляді відповіді на зміни зовнішніх природних та антропогенних активностей, які можуть призвести або вже призвели до розвитку аварій та катастроф. З представленого механізму розвитку НС випливає, що будь-яка катастрофа, незалежно від її природи, є окремим випадком її розвитку. Пропонується переглянути нормативне визначення надзвичайної ситуації.

Ключові слова: надзвичайна ситуація, катастрофа, модель, етапи розвитку.

Abstract

The significance of the work is determined by the current situation in the modern world: climate change, accompanied by catastrophic consequences for humanity, including the coronavirus pandemic. All these phenomena provide grounds for considering and improving both the essence of the concepts of «emergency situation» and their definitions, which will make it possible to find mechanisms for the rational use of resources to compensate and/or prevent them. In accordance with this, the tasks were set: to compare the known definitions of emergency situations, to identify and clarify the relationship between the formulation of emergencies and their content, to clarify their relationship with disasters, to identify the main stages of their development, and general mechanisms that can allow them to more effectively resist them. It is proposed to revise the normative definition of an emergency situation.

Keywords: emergency, stages, development mechanism, definition, catastrophe.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Надзвичайні ситуації (НС) та катастрофи постійно супроводжують природу та соціум. За останні 20 років за рахунок екстремальних погодних явищ у всьому світі загинуло майже 500 тисяч людей. Економічні збитки склали приблизно 3,54 трлн доларів. Тільки у 2020 році,

з 1 січня по 17 липня, зафіксовано 18 природних катаклізмів, серед яких епідемія коронавірусної інфекції за цей короткий період вже забрала з життя понад 800 тисяч людей, у 2021 – понад 4 млн. За даними МВФ, до кінця 2024 року супутні пандемії економічні втрати становитимуть 13,8 трлн доларів.

Надзвичайні ситуації зустрічаються у всіх

країнах і на всіх континентах, незалежно від національності, релігії та державного устрою. Як явище – це поняття не локальне, а глобальне. Відповідно зміст єдиних базових понять НС, єдине їхнє розуміння має виняткове значення для організації визначених ними дій, формування структур управління, поділу функцій суб'єктів, якості прийнятих рішень

Не вдаючись до описів НС у багатьох країнах, наводимо тексти НС у найбільш відомих країнах, на які здебільшого орієнтуються інші країни (табл. 1). Різноманітність наведених у таблиці формулювань НС обумовлено відсутністю поняття «Зміст НС», на якому і має базуватися її формулювання. Спробуємо розібратися у цьому питанні.

Таблиця 1

Формулювання надзвичайних ситуацій у різних країнах

| № | Країна | Опис НС | Джерело інформації |
|---|-----------|--|---|
| 1 | Україна | Надзвичайна ситуація – порушення нормальних умов життя та діяльності людей на об'єкті або території, спричинене аварією, катастрофою, стихійним лихом, епідемією, епізоотією, епіфітотією, великою пожежею, застосуванням засобів ураження, які призвели або можуть призвести до людських та матеріальних втрат. | Закон України «Про цивільну оборону України» від 03.02.1993 г. № 2974-XII [21, ст. 1]. |
| 2 | Іспанія | Надзвичайна ситуація – це ситуація серйозного ризику, катастрофи або суспільного лиха, яка потребує скоординованого втручання державних органів та громадян для захисту та допомоги людям та майну. | https://es.m.wikipedia.org/wiki/Emergencia |
| 3 | Німеччина | Надзвичайна ситуація – це будь-яка (непередбачена) ситуація, у якій виникає безпосередня загроза власності, тваринам чи фізичній недоторканності людей. | https://de.m.wikipedia.org/wiki/Notfall |
| 4 | США | Надзвичайна ситуація – це ситуація, яка становить безпосередній ризик для здоров'я, життя, майна чи навколишнього середовища | https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency |
| 5 | Ізраїль | Надзвичайна ситуація – це випадок, що становить небезпеку для життя, майна або навколишнього середовища | https://yi.m.wikipedia.org/wiki/ |
| 6 | ВООЗ | Надзвичайна ситуація – це стан, у якому нормальні дії порушуються і необхідно вжити негайних заходів для запобігання перетворенню цього стану на катастрофу | https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency_management |
| 7 | Англія | Надзвичайна ситуація – ситуація або ряд подій, які загрожують або завдають серйозної шкоди добробуту людей, навколишньому середовищу або безпеці у Сполученому Королівстві | https://www.google.ru/search?q=United+Kingdom+emergency+definition&newwindow=1&source=hp&ei=bT1cYL1L66RlwThrrdg |

Природні НС представлені активністю дощу, снігу, тайфунів, смерчів, повеней, посух, землетрусів, цунамі тощо. Всі ці енергії є зовнішнім відображенням сонячної та планетарної активності (природні активності) і становлять енергію НС, без яких неможлива поява та розвиток НС.

Техногенні НС представлені численними продуктами людської діяльності (активності), які можуть призвести до розвитку НС: помилки у розрахунках, плануванні та будівництві підприємств та пристроїв; недотримання техніки безпеки, правил зберігання, експлуатації; наявність соціальних та військових конфліктів, терористичних організацій тощо. Всі ці численні перерахування є зовнішнім відображенням ан-

тропогенної активності.

Звідси випливає, що будь-яка надзвичайна ситуація містить у собі енергію природної та антропогенної активностей, які у поєднанні із зовнішнім середовищем та соціумом складають зміст НС, що має знайти своє відображення у формулюванні НС. Це положення дозволяє уявити інше формулювання НС.

Надзвичайна ситуація – це стан природної та антропогенної активності, який становить безпосередню загрозу для здоров'я, життя, майна, навколишнього середовища або вже починає призводити до цих наслідків і має високу ймовірність розвитку аварій та катастроф.

Обґрунтованість характеризувати НС як стан

впливає із загального розуміння цього предмета, що означає параметри об'єкта, які можуть змінитися при впливі на нього деяких дій [1]. У випадку з НС – це параметри зовнішнього середовища та соціуму, які змінюються при впливі на них зовнішньої природної та антропогенної активності. Послідовна зміна станів об'єкта визначає процес розвитку НС.

З наведеного вище визначення НС випливають два твердження:

1. НС існує постійно разом із природними та антропогенними активностями та зникає лише разом з ними.

2. Не катастрофа викликає НС, а навпаки – катастрофа формується у НС і є наслідком її розвитку.

Постійна динамічність НС знаходить своє відображення у стадіях розвитку, кількість та зміст яких теж не має єдиної думки.

Л. А. Муравей в динаміці розвитку НС виділяє три стадії: зародження, кульмінації та згасання [2]. У першій стадії зародження відбувається накопичення відхилень від нормального стану, створюються передумови виникнення НС (посилення природної активності, накопичення деформацій, дефектів тощо). Цей процес може тривати добу, місяці, іноді роки та десятиліття. Назва «стадія зародження» не дуже вдала, так як поняття «зародження» притаманно розвитку біологічних об'єктів і тому до неї більш прийнятне формулювання як «стадія формування».

У стадії кульмінації відбувається вивільнення факторів ризику (енергії або речовини), що мають найбільший негативний, несприятливий вплив на населення, об'єкти та природне середовище (опис катастрофи).

Стадія згасання включає локалізацію НС і усунення дії її залишкових факторів. Вона триває до повної ліквідації прямих та непрямих наслідків НС. Тривалість цієї стадії може становити роки та десятиліття.

В. Радоуцкій із співав. характеризує розвиток НС чотирма стадіями (попередня, перша, друга та третя), де в початковій, попередній стадії, утворюються і наростають передумови виникнення природного або техногенного лиха, накопичуються відхилення від нормального стану або процесу [3]. Наступні три стадії (під назвою перша, друга та третя) описують ініціювання природного або техногенного лиха з подальшим розвитком процесу надзвичайної події, під час якого надається негативний вплив на людей, об'єкти економіки, інфраструктури та природне середовище, що закінчується процесами ліквідації наслідків природного (друга та третя стадії). Таке визначення стадій НС (попередня, перша, друга та третя) не несе у своїй назві жодної інформативності.

Наведені варіанти розвитку НС свідчать, що в обох роботах представлена однакова послідов-

ність розвитку НС (накопичення, негативний вплив – читай катастрофа, ліквідація наслідків), які мають загальний зміст, але мають різні назви. У сучасну епоху постійного виникнення НС, така оцінка НС неприйнятна, та як наявність єдиних базових понять НС та його єдине розуміння має визначальне значення організації якості прийнятих рішень.

На основі представленого вище розбіжного опису НС зроблено спробу сформулювати узагальнене розуміння розвитку та назви стадій.

1 стадія – потенційна, замість «попередня» та «зародження».

Пропозиція пояснюється тим, що в більшості випадків фактори НС, що «зароджують», приховані (помилки розрахунків, дефекти пристроїв, природні загрози тощо) або вони у своїй функціональності практично не помітні (від лат. *potentia* – «здатність, можливість перетворюватися на що -або»). Саме стан «потенційності» має свій відбиток у офіційному формулюванні НС як обстановка, яка «може призвести до людських та матеріальних втрат» (табл.1). Складові фактори цієї стадії представлені численними природними (загрози метеорологічних та екологічних катаклізмів, землетрусів) та антропогенними процесами (дефекти у плануванні, будівництві підприємств та пристроїв; порушення транспортного руху, техніки безпеки, правил зберігання, експлуатації; наявність терористичних організацій та соціальних конфліктів).

Ця стадія за рахунок постійно мінливої природної та антропогенної активності містить у собі постійну можливість подальшого розвитку НС, яку можна охарактеризувати станом РИЗИКУ. Вона ніколи не зникає, існує вічно та має постійну можливість свого розвитку.

2 стадія початкова чи загрози. Ця стадія НС є подальший етап розвитку потенційної стадії, коли її природні та антропогенні активності, починають виходити за межі нормального функціонування зовнішнього середовища та соціуму, які в офіційному формулюванні вже починають призводити до втрати здоров'я, життя, пошкодження майна, навколишнього середовища. На цій стадії можливе повернення у вихідну стадію потенційності, а за його відсутності настає перехід у наступну стадію – кульмінації (катастрофи).

3 стадія – катастрофи. Є неминучою при наростанні складових факторів потенційної НС. За змістом – це людські жертви, руйнування довкілля та інших матеріальних цінностей у значних розмірах, що за своїм описом є типовим проявом катастрофи.

4 стадія – рецесії. Являє собою згасання попередньої стадії.

5 стадія – наслідки. На цій стадії відбувається локалізація та ліквідація прямих та непрямих наслідків кульмінаційного процесу. Може

продовжуватися роки та десятиліття (Чорнобильська катастрофа).

Таким чином, НС у своєму розвитку проходить 5 основних взаємопов'язаних стадій: потенційну (ризик), початкову (загрози), катастрофи, рецесії та наслідків. Цей процес можна представити математичною точкою, в якій об'єкт не визначений або має нерегулярну поведінку – теорія особливостей або сингулярності,

що містить кілька функцій, серед яких найбільший інтерес представляє дельта-функція Дірака [4]. Ця функція зосереджена лише у точці і має у ній розривну похідну – ступінчасту функцію Хевисайда. Функцію Дірака можна наближати гладкими дзвоноподібними функціями, наприклад такого виду:

$$f(x) = y(x) = e^{-(x - x_0)^2}$$

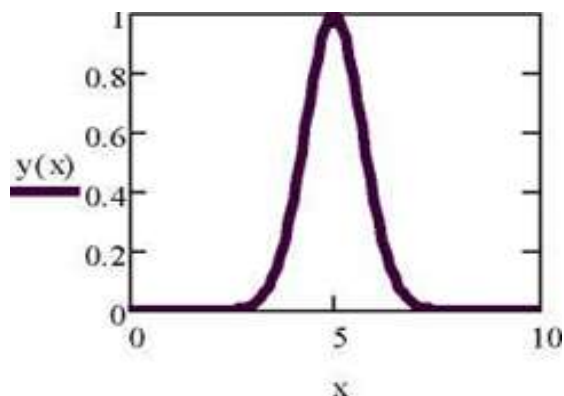


Рис. 1. Графік функції $f(x) = y(x) = e^{-(x - x_0)^2}$

В результаті маємо процес, який розвивається у часі (часу x) за законом $f(x)$, описаним вище. Цей процес дає опис накопичення негативних змін, які поступово наростають і їхня швидкість змінюється. Спочатку вони малі, потім наростають, потім досягають піку, потім починають падати (рис. 1). Ця динаміка відповідає 5 основним взаємопов'язаним стадіям НС: потенційної стадії або стадії ризику (на графіку відрізок від нуля до підйому), початковій стадії або стадії загрози (на графіку відрізок швидкого піднесення), стадії катастрофи (на графіку пік), рецесії (спад на графіку) та наслідків (на графіці майже горизонтальна лінія праворуч від піку).

Цей хвилеподібний процес описується рівнянням:

$$dy/dx = -2(x - x_0) f(x)$$

Механізм появи катастрофи, що виникає при надзвичайній ситуації, має своє пояснення теорією катастроф, згідно з якою катастрофа, як поняття, є результатом стрибкоподібних змін системи у відповідь на зміни зовнішніх умов [5].

Введення в це формулювання більш конкретних складових понять, таких як:

система – сукупність зовнішнього середовища та соціуму, зовнішні умови – природні та антропогенні активності, дозволяє розширити поняття катастрофи, представлене теорією катастроф.

Катастрофа – це результат стрибкоподібних змін стану зовнішнього середовища та соціуму, що виникає у вигляді відповіді на зміни зовнішніх природних та антропогенних активностей.

Якщо катастрофа є окремим випадком НС, про що йшлося вище, то формулювання останньої

також має містити в собі зміст катастрофи – стрибкоподібний стан природної та антропогенної активності у зовнішньому середовищі та соціумі.

Надзвичайна ситуація – це стрибкоподібні зміни стану зовнішнього середовища та соціуму, що виникають у вигляді відповіді на зміни зовнішніх природних та антропогенних активностей, які можуть призвести або вже призвели до розвитку аварій та катастроф.

Не дивлячись на спільність їхнього змісту є важлива різниця між змістом катастрофа і НС, що полягає в тому, що руйнівний стан природної та антропогенної активності при катастрофі явище минуле, а при НС стрибкоподібний стан природної (антропогенної) активності існує «вічно» і відповідно він вічно буде формувати появу катастроф.

ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на широке поширення надзвичайних ситуацій, не існує загального поняття «надзвичайна ситуація», що визначило завдання роботи: розглянути смислове значення відомих формулювань надзвичайних ситуацій та стадій їх розвитку; на основі одержаного аналізу визначити механізм розвитку надзвичайної ситуації; сформулювати сучасне поняття надзвичайної ситуації та зробити висновки про її роль розвитку катастроф. Як результат, представлений узагальнений механізм розвитку надзвичайної ситуації, який включає 5 послідовних стадій: потенційна (ризик), початкова (загрози), катастрофи, рецесії та наслідків.

2. Аналіз формулювань НС показав, що основною причиною їх відмінностей є відсутність

загального поняття про зміст НС, яке, у свою чергу, визначає будь-яке формулювання. Цей же аналіз дозволив стверджувати, що змістом НС є наявність природної та антропогенної активності у зовнішньому середовищі та соціумі. Відповідно її наявність має бути присутня у формулюваннях НС. На цій підставі в роботі обґрунтовано та подано два формулювання надзвичайної ситуації:

2.1. Надзвичайна ситуація – це стан природної та антропогенної активності у зовнішньому середовищі та соціумі, який становить безпосередню загрозу для здоров'я, життя, майна, навколишнього середовища або вже починає призводити до цих наслідків і має високу ймовірність розвитку аварій та катастроф.

2.2. Надзвичайна ситуація – це стрибкоподібні зміни стану зовнішнього середовища та соціуму, що виникають у вигляді відповіді на зміни зовнішніх природних та антропогенних активностей, які можуть призвести або вже призвели до розвитку аварій та катастроф.

Якщо перше визначення описує НС як фіксований стан загрози, то друге розглядає НС як стан, що постійно змінюється в часі, з викорис-

танням поняття, пов'язане з теорією катастроф Зеємана-Арнольда.

3. Надзвичайна ситуація та катастрофи взаємопов'язані й у цьому взаємозв'язку провідну роль грає надзвичайна ситуація (її потенційна стадія), яка визначає катастрофу як можливий випадок у розвитку надзвичайної ситуації. Оскільки потенційні надзвичайні ситуації існують завжди, та й виникнення катастроф є нормою нашого природно-антропогенного середовища.

4. Пропонується переглянути нормативне визначення надзвичайної ситуації, ввести у загальну характеристику надзвичайних ситуацій стадії її розвитку, які мають місце за всіх класифікаційних варіантах. Доцільність такої пропозиції пояснюється суттєвою інформативністю поняття «стадія», в якій закладено об'єктивність розвитку процесу та різноманітні організаційні заходи, що звідси впливають. Сенс стадійності можна пов'язати з рівнем ризику послідовності стадій: потенційна (зелена), загрози (жовта), катастрофи (червона), рецесії (коричнева), наслідки (біла), що має позитивний організаційно-методичний характер і є зрозумілим для будь-якого соціуму.

REFERENCES

1. Myakishev G. YA. Obshchaya struktura fundamental'nykh fizicheskikh teoriy i ponyatiye sostoyaniya. Fizicheskaya teoriya. [General structure of fundamental physical theories and the concept of state]. Physical theory. Nauka, 1980, pp. 420–436.
2. Murav'ya L.A. Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti: uchebnoye posobiye dlya vuzov. [Life safety: a textbook for universities] M.: YUNITI-DANA, 2010, 431 p.
3. Radoutskiy V.YU., Nesterova N.V., Gusev YU.M., Gayvoronskiy P.V. Stadii razvitiya i likvidatsii chrezvychaynykh situatsiy. [Stages of development and emergency response. Ufa: Aeterna.]. 2016. № 4 (4), p. 31–33.
4. Arnol'd V. I., Varchenko A. N., Guseyn-Zade S. M. Osobennosti differentsiruyemykh otobrazheniy. 3-ye izd., stereotip. [Singularities of differentiable mappings. – 3rd ed., stereotype]. M.: MTsNMO, 2009. 672 p.
5. Arnol'd V.I. Teoriya katastrof. [Catastrophe theory]. M: Nauka, 1990. 128 p.

Стаття надійшла до редакції 25.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.7](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.7)

М. М. Милиця, В. В. Солдусова, К. М. Милиця, В. В. Стеблянко, В. С. Казаков, М. Д. Постоленко
Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

M. M. Militsa, V. V. Soldusova, K. M. Militsa, V. V. Steblyanko, V. S. Kazakov, M. D. Postolenko
State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

СТИМУЛЯЦІЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ДОВГОТРИВАЛО НЕЗАГОЄНИХ РАНАХ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Stimulation of the wound process in long-term unhealed wounds in patients with diabetic foot syndrome

Реферат

Abstract

Мета роботи. Порівняти ефективність застосування PRP та загально прийнятих методів місцевої терапії при довготривало незагоєних ранах у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи.

Матеріали та методи. Проведено дослідження у 33 пацієнтів з довготривало незагоєними ранами на стопі та гомілці при невропатичній формі СДС. Пацієнти розподілені на дві групи в залежності від характеру отриманої терапії – PRP та місцева терапія за загальноприйнятими принципами. Ефективність терапії оцінювали за характером змін мікрофлори та в клітинному складі рани, а також площі ранової поверхні у 1-й день, 8-й та 22-й після початку лікування.

Результати. Застосування PRP дозволило на 8-й день спостерігати регенераторно-запальний тип цитограми, мати прояви васкуляризації та епітелізації, зменшити кількість пацієнтів з інфікованими ранами у 2,7 рази та зменшення площі ранової поверхні на 1,7 см², що у 3,4 рази більше ніж у другій групі (на 0,5 см²). Введення другої дози PRP ще більше стимулює репаративні зміни у рані, що проявляться регенеративним типом цитограми, зменшенням чисельності інфікованих ран у 8 разів, та скороченням площі ранової поверхні у 2 рази від першого вимірювання, тоді як у другій групі тільки на 22-й день відмічали позитивні зміни, які були характерні для першої групи вже на 8-й день.

Висновок. Таким чином, застосування PRP у терапії довготривало незагоєваних ран при СДС є перспективним напрямком регенераторної терапії. PRP це спосіб отримання природної

The purpose of the study. Compare the effectiveness of PRP and general accepted methods of local therapy for long-term unhealed wounds in patients with diabetic foot syndrome.

Materials and methods. A study was performed in 33 long-term patients unhealed wounds on the foot and leg in the neuropathic form of diabetic foot syndrome. Patients were divided into two groups depending on the nature of the received therapies – PRP and local therapy according to generally accepted principles. The effectiveness of therapy was assessed by the nature of changes in the microflora and c wound cell composition, as well as wound surface area on the 1st day, 8th and 22nd after starting treatment.

Results. The use of PRP allowed to observe on the 8th day regenerative-inflammatory type of cytogram, have manifestations of vascularization and epithelialization, reduce the number of patients with infected wounds by 2,7 times and reducing the wound surface area by 1,7 cm², which is 3,4 times more than in the second group (0,5 cm²). The introduction of the second dose of PRP is even more stimulating reparative changes in the wound, manifested by the regenerative type of cytogram, reducing the number of infected wounds by 8 times, and reducing the area wound surface 2 times from the first measurement, while in the second group only on the 22nd day there were positive changes that were characteristic of the first group on the 8th day.

Conclusion. Thus, the use of PRP in therapy is long unhealed wounds in diabetic foot syndrome, is a promising area of regenerative therapy. PRP is

концентрації власних факторів росту з мінімальною інвазивністю та малими затратами. Запропонований метод біологічної терапії у таких пацієнтів є простим та доступним як для пацієнта, так і для лікаря.

Ключові слова: довготривало незагоювана рана, рановий дефект, діабетична стопа, тромбоцитарно-збагачена плазма (PRP), місцева терапія.

a way to obtain a natural concentration of internal factors of growth with minimal invasiveness and low costs. Proposed method of biological therapy in such patients is simple and affordable for both patient and for the doctor.

Keywords: Long-term unhealed wound, wound defect, diabetic foot, platelet-enriched plasma (PRP), local therapy.

ВСТУП

Синдром діабетичної стопи (СДС) – одне з найбільш важких ускладнень цукрового діабету (ЦД), який може призвести до ампутації кінцівки.

Розповсюдженість виразкових уражень стоп у пацієнтів з ЦД варіює від 2,3 до 12%, частота ампутацій на рівні стопи складає в середньому 3,1 на 1000 хворих, на рівні гомілки – 3,6 на 1000 [2, 5, 11, 16].

Порушення у рановому процесі у пацієнтів з СДС, пов'язано з етіопатогенетичними факторами, котрі посилюють сукупність послідовних фізіологічних змін у рані. В умовах ЦД, комплекс біологічних реакцій організму на пошкодження порушується: колаген, який відповідає за ліквідацію тканинного дефекту, практично не синтезується завдяки зниженій активності макрофагів; знижена міграція клітин епітелію не дозволяє в повній мірі епітелізувати рану та створити бар'єр для мікроорганізмів, що ще більше пригнічує процес ранозагоювання [3, 8, 14, 19]. Завдяки цьому, рани при ЦД довготривало залишаються у I фазі ранового процесу, згідно з класифікацією М. І. Кузіна (1977). Послідовний каскад біологічних реакцій (спазм судин > паретичне розширення мікросудин > набряк міжклітинного простору > зниження перфузії тканин > ацидоз > підвищення осмотичного тиску в тканинах > відсутність синтезу протеолітичних ферментів > інфікування > тромбоз судин > і так далі по замкнутому колу) вже на початку формування тканинного дефекту дозволяє прогнозувати тривалий перебіг ранового процесу та відсутність ефективності лікування у більшості випадках. Стандартні методи лікування СДС не завжди дозволяють досягти загоєння тканинного дефекту та попередити ампутацію кінцівки, що сприяє активному пошуку нових лікувальних підходів [1, 6, 12, 15].

В останні роки, великий інтерес викликають методи регенераторної медицини, а саме генні та клітинні технології, які направлені на часткову або повну компенсацію функцій пошкоджених, втрачених органів (тканин) [7, 11, 17].

Тромбоцитарно-збагачена плазма (PRP) – це визнана в усьому світі сучасна стратегія лікування різноманітних патологій. Незначна кількість отриманої плазми містить високі концентрації

факторів росту тромбоцитів, які забезпечують ideale середовище для регенерації тканин, що дозволяє застосовувати PRP в якості компонента біологічної терапії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняти ефективність застосування PRP та загальноприйнятих методів місцевої терапії при довготривало незагоєних ранах у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єкт дослідження – 33 пацієнти з тканинними дефектами на стопі та гомілці при СДС у віці від 23 до 58 років.

Критерії включення – хворі на ЦД з встановленим діагнозом СДС, невропатична форма діабетичної стопи (ДС), тривалість ранового дефекту більше ніж 1 місяць з площею не більше 10 см².

Критерії виключення – нейроішемічна та ішемічна форма ДС, декомпенсована кардіальна патологія з постійним, тривалим прийманням антикоагулянтів та дезагрегантів, тривалість ранового дефекту менше 1 місяця з площею більше 10 см², приймання гормонів та глюкокортикостероїдів, пацієнти, котрі не можуть виконувати вимоги та рекомендації при лікуванні.

Причина тканинного дефекту: післяопераційні рани внаслідок раніше виконаних малих та дренуючих операцій на стопі з приводу гнійно-некротичних форм ДС, трофічні виразки гомілки посттравматичного характеру. Строк давності ран складав $45,6 \pm 11,6$ діб. Площа рани складала $7,9 \pm 2,1$ см².

Усі пацієнти мали невропатичну форму ДС, що підтверджене результатами дуплексного сканування артерій нижніх кінцівок, яке проводилось при попередньому відборі пацієнтів.

З урахуванням поставленої мети всі пацієнти були розподілені на дві групи: 1-а група (18 осіб) – при місцевому лікуванні застосовували тільки PRP терапію; 2-а група (15) – застосовували препарати місцевої дії з урахуванням фази ранового процесу.

Усім хворим до початку лікування, зазначеного у дослідженні, проводили хірургічну обробку ран, корекцію глікемії, клінічних проявів невропатії та супутньої патології, призначалися

антибактеріальні препарати у відповідності до антибіотикограми.

Дослідження ефективності терапії оцінювали за характером змін мікрофлори ран (мікробіологічне дослідження проводилось за стандартною методикою), змін в клітинному складі рани (за методикою Камаєва М.Ф.), площі ранової поверхні (математичне обчислювання різниці між попередніми та наступним вимірюванням).

Цитологічний метод дає об'єктивну інформацію про перебіг ранового процесу, що дозволяє корегувати та оптимізувати лікування.

В отриманих мазках проводили аналіз відносного вмісту наступних клітин: сегментоядерні нейтрофіли (СЯН), палочкоядерні нейтрофіли (ПН), фагоцитуючі нейтрофіли (ФН), дегенеративні нейтрофіли (ДН), еозинофіли (Е), лімфоцити (Л), моноцити (М), гістіоцити (Гц), макрофаги (Мф), фіброцити (Фц), фібробласти (Фбл), ендотелій (Енд). Результати висловлювали у відсотках на 100 порохованих клітин.

Для статистичної обробки застосовували програму «Statistica 6.0». Результат виражали у вигляді середнього арифметичного \pm стандартна похибка середнього (m).

Плазму, збагачену тромбоцитами, отримували згідно інструкції виробника ТОВ «ММ МЕДИК».

Отриману плазму вводили внутрішньошкірно по усій периферії тканинного дефекту зі сторони рани, потім накладали стерильну серветку та фіксували. Пов'язку прибирали на 2-у добу після введення препарату, рана зрошувалась фізіологічним розчином та закривалась стерильною пов'язкою. Перев'язка проводилась раз на добу, обов'язковою умовою було розвантаження стопи (при локалізації рани на стопі).

Першу ін'єкцію PRP проводили у 1-й день, другу через 7-м діб, тобто на 8-й день.

Дослідження (цитологічне, мікробіологічне, планіметричне) проводили на 1-й, 8-й та 22-й день від початку лікування. У пацієнтів 1-ї групи забор матеріалу проводився до введення плазми.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До лікування у пацієнтів обох груп клітинний склад ранової поверхні був однотиповим та характерним для Д-З типу: превалювали нейтрофіли (1 група 86,0%, 2 група 83,5%), виявляли достатньо високий вміст нейтрофілів у стані деструкції та цитолізу без ознак активного фагоцитозу (1 група 24,0%, 2 група 25,5%), число МФ було мінімальним (3,5% та 2,5% відповідно).

Таблиця 1

Характер змін в ранах, що довго незажуються в залежності від типу лікування

| Методи дослідження | Групи дослідження N = 33 | | | | | |
|--------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 1 група n = 18 | | | 2 група n = 15 | | |
| | Строки дослідження (цитограма (відн. %), наявність інфікування (%), площа ранової поверхні (см ²)) | | | | | |
| | 1-й день | 8-й день | 22-й день | 1-й день | 8-й день | 22-й день |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| ПН | 6,5 \pm 0,5 | 2,5 \pm 0,1 | 0,5 \pm 0,5 | 7,5 \pm 0,2 | 5,0 \pm 0,5 | 3,5 \pm 0,1 |
| СЯН | 55,5 \pm 0,5 | 26,0 \pm 1,1 | 11,0 \pm 0,1 | 50,5 \pm 1,5 | 41,5 \pm 1,5 | 18,5 \pm 0,5 |
| ФН | 8,5 \pm 0,2 | 10,0 \pm 0,5 | 6,0 \pm 0,5 | 6,0 \pm 0,5 | 10,5 \pm 0,2 | 12,5 \pm 0,5 |
| ДН | 15,5 \pm 0,3 | 8,5 \pm 0,2 | 2,5 \pm 0,1 | 19,5 \pm 2,5 | 15,5 \pm 0,5 | 9,5 \pm 0,3 |
| Л | 10,0 \pm 0,3 | 22,5 \pm 0,3 | 15,0 \pm 0,3 | 13,5 \pm 0,5 | 15,5 \pm 0,1 | 19,5 \pm 0,1 |
| МФ | 3,5 \pm 0,5 | 9,5 \pm 0,5 | 15,5 \pm 0,5 | 2,5 \pm 0,1 | 7,5 \pm 0,2 | 8,5 \pm 0,5 |
| М | 0,5 \pm 0,5 | 2,5 \pm 0,2 | 3,0 \pm 0,2 | 0,5 \pm 0,5 | 2,5 \pm 0,1 | 2,5 \pm 0,5 |
| Гц | – | 5,5 \pm 0,5 | 6,5 \pm 0,5 | – | 1,5 \pm 0,5 | 4,5 \pm 0,1 |
| Фбл | – | 10,5 \pm 0,1 | 11,5 \pm 0,5 | – | 0,5 \pm 0,5 | 6,5 \pm 0,5 |
| Фц | – | 2,5 \pm 0,5 | 28,5 \pm 0,1 | – | – | 14,5 \pm 0,1 |
| Епітелій | – | + | + | – | – | + |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Тип цитогр. | Д-З | Р-З | Р | Д-З | З-Р | Р-З |
| Мікрофлора | 100% | 35,8% | 12,5% | 100% | 78,5% | 39,5% |
| Площа рани | 8,2 \pm 1,3 | 6,5 \pm 1,1 | 4,5 \pm 1,2 | 7,6 \pm 2,4 | 7,1 \pm 1,8 | 6,8 \pm 1,4 |

Примітка: Д-З – дегенеративно-запальний тип цитограми; З-Р – запально-регенераторний тип цитограми; Р-З – регенераторно-запальний тип цитограми; Р – ренегенераторний тип цитограми

Такий тип цитограми характерний для хворих з тривало незагоєваними ранами з приєднанням інфекційного агента. Так, мікробіологічне дослідження показало наявність мікроорганізмів у 100% випадках в обох групах, де перевагував *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*.

Інтерпретація результатів отриманих на 8-й день від початку лікування показала відмінності у групах. Так, у пацієнтів першої групи клітинний склад відповідав Р-3 типу, де на фоні відносного зниження кількості нейтрофілів 47,0% та їх дегенеративних форм 18,5% у 2 рази збільшилась кількість лімфоцитів (з 10,0% до 22,5%), у 2,7 раз кількість макрофагів (3,5–9,5%), з'явилися гістіоцити (5,5%), фібробласти (10,5%), фіброцити (2,5%), елементи крайової епітелізації. Також у 2,7 рази зменшилась кількість пацієнтів з інфікованими ранами.

У пацієнтів другої групи, за цей же період, цитограма не мала позитивних змін: зберігався високий рівень нейтрофілів (83,5% до початку лікування та 72,5% на період дослідження), кількість деструктивних нейтрофілів зросла з 25,5% до 31,0% (тоді як в першій групі відмічено їх зниження на 5,5%), кількість лімфоцитів збільшилась лише на 2,0% (у першій групі спостерігається їх збільшення у 2 рази). Але були і ознаки очищення рани: на 5,0% збільшилась кількість МФ, на 2,0% М, що відповідало З-Р типу цитограми. За збереження запалення у тканинах вказувала наявність мікробіологічного забруднення у 78,5% випадках.

Таким чином, у однотипних умовах для пацієнтів обох груп стимуляція ранового процесу уже за 7-м діб відмічена тільки у першій групі: деструктивні форми нейтрофілів зустрічались у 1,5 рази менше ніж у другій групі; МФ на 2,0% більше; в 3,5 рази більше Гц, Фбл у 23 рази, що свідчить про прояви васкуляризації, епітелізації та зменшення площі ранової поверхні. За однаковий проміжок часу рани у першій групі зменшилися на 1,7 см², що у 3,4 рази швидше ніж у другій групі (на 0,5 см²). Чисельність інфікованих ран у 1 групі було у 2,2 рази менше ніж у другій.

Такі позитивні зміни у ранах пацієнтів першої групи пов'язані з впливом складної суміші факторів росту, хемокинів, цитокинів PRP, котрі діють на мікросудинну дисфункцію, сприяють васкуляризації. Про активний бактеріостатич-

ний ефект PRP на штами *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*, свідчать роботи (...).

Максимальний викид факторів росту відбувається у перший час, однак тромбоцити здатні зберігати свою функціональну активність на протязі 7-и діб. Тому другу ін'єкцію PRP вводили через 7-м діб від першого введення, тобто на 8-й день, а дослідження проводили через 14 діб – на 22-й день від початку лікування.

Результати дослідження на 22-й день показали, що повторне введення PRP через такий проміжок часу є оптимальним, що пов'язано вочевидь із зниженням виробки металопротеїназ, які викликають деградацію позаклітинного матриксу у пацієнтів з СДС. У першій групі на 22-й день дослідження рани за клітинним складом мали регенераторний тип цитограм.

Співвідношення клітинних форм зрушено у позитивний бік: підвищена кількість макрофагів, гістіоцитів, фібробластів та фіброцитів на фоні зниження кількості нейтрофілів, особливо їх дегенеративних форм. Таким чином, з'являється активна, повноцінна васкуляризація, епітелізація у рані. Площа ранової поверхні до цього часу зменшилась у 2 рази та складала $4,5 \pm 1,2$ см².

Застосування традиційних методів місцевого лікування ран у пацієнтів другої групи дозволило досягти до цього проміжку часу тих результатів, котрі були відмічені у першій групі ще на 8-й день дослідження, тобто мали Р-3 тип цитограм, зниження мікробного обсіменіння до 39,5%, скорочення ранового дефекту на 0,8 см².

Таким чином, застосування PRP у терапії довготривало незагоєваних ран при СДС є перспективним напрямком регенераторної терапії.

ВИСНОВКИ

1. PRP – спосіб отримання природної концентрації власних факторів росту з мінімальною інвазивністю та малими затратами.

2. Застосування PRP у пацієнтів з тканинними дефектами в умовах ЦД дозволяє активізувати репаративні процеси у тканинах, зменшити строки епітелізації ран в порівнянні з традиційними місцевими методами лікування.

3. Запропонований метод біологічної терапії у таких пацієнтів є простим та доступним як для пацієнта, так і для лікаря. Не потребує постійного застосування перев'язочного кабінету у зв'язку з рідкими відвідуваннями лікаря, економічно вигідний.

REFERENCES

1. Abaev YuK. Treatment of chronic wounds, ulcers and bedsores. Zhurnal medical News. 2006; 6: 34–40.
2. Chervyakov YuV, Staroverov IN, Nersesyan EG. Therapeutic angiogenesis in the treatment of patients with chronic obliterating

diseases of the arteries of the lower extremities. Immediate and long-term results. Zhurnal fngiology and vascular surgery. 2012; 18: 19.

3. Deev RV, Mzhavanadze ND. Influence of a gene therapy inducer neoangiogenesis pveg165 on macro

and microhemodynamics in patients with chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic genesis. Zhurnal science of the young. 2014; 1: 68–73.

4. Fenchin KM. Wound healing. Kyiv: Health; 1979. 168 p.

5. Finger MP. Biology of stem cells and cell technologies. The medicine; 2009. 456 p.

6. Galstyan GR, Sergeeva SV, Ignatieva VI et al. Clinical economic justification for the cost of a quota for the treatment of patients with diabetic foot syndrome. Zhurnal diabetes. 2013; 3: 71–83.

7. Galstyan GR, Dedov II, Avksent'eva MV et al. Clinical economic analysis of the use of the drug epidermal growth factor (Eberprotp®) in patients with diabetic foot syndrome. Zhurnal endocrine surgery. 2013; 1: 4–15.

8. Gelfand BR. Surgical infections of the skin and soft tissues. National recommendations. About-in surgeons. M. Med. inform. agency (MIA); 2015. 109 p.

9. Glukhov AA. Structural and functional features of the healing of aseptic soft tissue wounds using platelet-enriched blood plasma. Zhurnal angiology and vascular surgery. 2018; 6: 14–9.

10. Hammer A, Steiner S. Gene therapy for therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease – a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Vasa. 2013; 42 (5): 331–339.

11. Karlova VA. Wounds and wound infection. M: Medicine; 2003. 340 p.

12. Konenkov VI, Klimontov VV. Angiogenesis and vasculogenesis in diabetes diabetes: new concepts of pathogenesis and treatment of vascular complications. Zhurnal diabetes. 2012; 4: 17–27.

13. Kosinets, AN, Kosinets VA, Pods YuV. Infection in surger. Minsk: Belarus. encycle. Im. P. Brocki; 2012. 496 p.

14. Kuzin MI, Kostyuchenok BM. Wounds and wound infection: a guide for doctors. MEDGIZ; 1990. 592 p.

15. Malyutina NB. Rational application of early surgical treatment of deep burns in patients of older age groups. Zhurnal combustiology. 2002; 10: 13–6.

16. Popov P.A., Popov Yu.P., Magomedova L.A. et al. Treatment of complications after operations on the abdominal organs with using platelet-rich plasma. Zhurnal surgeon. 2014; 6: 4–11.

17. Tiaka E.K., Papanas N., Manolakis A.C. et al. Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy 2012; 24 (1): 37–44.

18. Tolstov DA, Bogdan VG. Platelet concentrates: classification, production technologies, biological effects. BSMU; 2012, pp. 141–4.

19. Titova MI. Modern methods of morphological and hemostasiological analysis of the reparative process in the wound using information software. Zhurnal clinical laboratory diagnostics. 2000; 7: 24–36.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.8](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.8)**Б. В. Луць**ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Ужгород, Україна**B. V. Luc**«Uzhhorod national university»
Uzhhorod, Ukraine

ТОПОМЕТРИЧНА ПІДГОТОВКА ТА ПЛАНУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Topometric preparation and planning of neoadjuvant radiotherapy in the complex treatment of rectal cancer

Реферат

Мета дослідження. Оцінити ефективність застосування топометрії при неоад'ювантній променевої терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів лікування 113 хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки (cT3c-4N1-2M0). Хворі були розділені на дві групи: перша (основна) група включила 57 хворих, яким в рамках неоад'ювантного етапу лікування було здійснено тільки курс неоад'ювантної променевої терапії. У другу групу (група контролю) було включено 56 хворих, яким було проведено курс променевої терапії з потенціюванням капецитабіном. Топометрична підготовка, оконтурювання опромінюваних обсягів, критичних структур і проведення променевого лікування всіх хворих, включених у дослідження, проводилося згідно зі стандартними принципами і розпочиналася за 5 днів до її проведення.

Результати дослідження та їх обговорення. При зіставленні результатів МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу променевої терапії у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$. При оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів на скорочення протяжності пухлини при виборі режимів фракціонування статистично значущі відмінності не були виявлені.

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of the use of topometry during neoadjuvant radiation therapy in the complex treatment of rectal cancer.

Materials and methods. The results of treatment of 113 patients with locally advanced rectal cancer (cT3c-4N1-2M0) were analyzed. The patients were divided into two groups: the first (main) group included 57 patients who received only a course of neoadjuvant radiation therapy as part of the neoadjuvant stage of treatment. The second group (control group) included 56 patients who underwent a course of radiation therapy with capecitabine potentiation. Topometric preparation, contouring of irradiated volumes, critical structures and radiation treatment of all patients included in the study were carried out according to standard principles and started 5 days before its implementation.

Results. When comparing the results of MRI performed before the beginning and after the end of the radiation therapy course in 102 (90,2%) of 113, a positive trend was noted in the form of a decrease in the length of the tumor itself and an increase in the distance between the tumor and the anal edge, $p = 0,0001$. No statistically significant differences were found when evaluating the influence of criteria of intragroup effects on the reduction of tumor length when choosing fractionation modes.

Conclusions. In 52 (91,2%) patients of the main group and 51 (91,1%) of the control group had a positive CRM status. Analysis of CRM status

Висновки. У 52 (91,2%) хворих основної групи та у 51 (91,1%) групи контролю був позитивний статус CRM. Аналіз статусу CRM у хворих до та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії показав позитивну динаміку, як в основній, так і в групі контролю ($p < 0,000$). Після проведення пролонгованого курсу неoad'ювантної променевої терапії кількість хворих із позитивним статусом CRM зменшилася до 17 (30%) в основній групі та 19 (34%) – у контрольній ($p < 0,000$). За результатами МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$.

Ключові слова: рак прямої кишки, топоμεтрія, променева терапія, локальні рецидиви, променеві ускладнення.

in patients before and after the end of the course of neoadjuvant radiation therapy showed positive dynamics, both in the main and in the control group ($p < 0,000$). After a prolonged course of neoadjuvant radiation therapy, the number of patients with a positive CRM status decreased to 17 (30%) in the main group and 19 (34%) in the control group ($p < 0,000$). According to the MRI results performed before and after the course of neoadjuvant radiation therapy in 102 (90,2%) out of 113, positive dynamics were noted in the form of a decrease in the length of the tumor itself and an increase in the distance between the tumor and the anal edge, $p = 0,0001$.

Keywords: rectal cancer, topometry, radiation therapy, local relapses, radiation complications.

ВСТУП

Особливе місце для планування обсягів променевого впливу займає передпроменева підготовка хворих до проведення променевої терапії (ПТ) [1–4]. Застосування неoad'ювантної променевої терапії у варіантах без та з потенціюванням, що базується на використанні фторпіримідинів як радіосенсибілізатора, з наступною радикальною операцією в обсязі тотальної мезоректумектомії та ад'ювантною хіміотерапією можна назвати сучасним стандартом лікування хворих з місцево розповсюдженим раком прямої кишки (РПК) [2, 5–7].

Проте після оперативного втручання у хворих яким виконувалась неoad'ювантна променева терапія, ризик розвитку післяопераційних ускладнень значно збільшується. Найчастіше виникають такі ускладнення як тривала дисфункція сечовидільної системи, статевих органів та анальних сфінктерів, що в свою чергу супроводжується зниженням якості життя цієї групи хворих [4, 6, 8].

Використання сучасних методів променевої діагностики таких як МРТ, до початку курсу неoad'ювантної променевої терапії при РПК, дозволяє уточнити ступінь поширеності первинної пухлини, розповсюдження її в навколишню клітковину, залучення у пухлинний процес регіонарних лімфатичних вузлів [9, 10]. Ці дані є основою для вибору обсягу променевого впливу. Також важливим є те, що для поліпшення показників локального контролю необхідно точно визначити межі самої пухлини, так і зони можливого субклінічного поширення пухлинних клітин. Питання томометричного планування обсягів променевої терапії на доопе-

раційному етапі комплексного лікування раку прямої кишки є важливим моментом, що в подальшому впливає на протікання захворювання, ефективність лікування та якість життя пацієнта.

МЕТА РОБОТИ

Оцінити ефективність застосування топоμεтрії при неoad'ювантній променевій терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз результатів лікування 113 хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки (cT3c-4N1-2M0, з наявністю екстрамуральної судинної інвазії (EMVI – extramural vascular invasion), позитивним циркулярним кордоном резекції ≤ 1 мм (CRM+ – circumferential resection margin), яким у відділеннях променевої терапії, хіміотерапії та відділенні хірургії пухлин КНП «Закарпатський протипухлинний центр» ЗОР в період з 2019 по 2022 роки було проведено пролонгований курс неoad'ювантної хіміопроеменевої терапії, неoad'ювантної променевої терапії та подальше оперативне втручання. Дослідження проведено з дотриманням етичних принципів, прописаних в Гельсінській Декларації.

Діагноз місцево розповсюджений рак прямої кишки був встановлений на підставі наступних діагностичних маніпуляцій, досліджень та аналізів: пальцеве ректальне дослідження, ректороманоскопія, колоноскопія з біопсією, іригоскопія при неможливості виконання колоноскопії, магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Для виключення наявності віддалених метастазів пацієнтам призначалися наступні інструментальні методи діагностики: ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу та черевної порожнини, а також заочеревинного простору, або комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням, рентгенографія органів грудної клітки, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) при підозрі на метастази за даними КТ чи МРТ.

Хворі були розділені на дві групи: перша (основна) група включала 57 хворих на МРРПК, яким в рамках неoad'ювантного етапу лікування було здійснено тільки курс неoad'ювантної ПТ у режимі фракціонування (РВД 1,8 Гр/д, 5 фракцій на тиждень, СВД 50,4 Гр на регіонарні лімфатичні вузли тазу та на первинну пухлину та уражені лімфатичні вузли).

У другу групу (група контролю) було включено 56 хворих на МРРПК, яким було проведено курс НХПТ у режимі класичного фракціонування (РВД 1,8 Гр/д, 5 фракцій на тиждень, СВД 50,4 Гр на регіонарні лімфатичні вузли тазу та на первинну пухлину та уражені лімфатичні вузли) з потенціюванням капецитабіном (825 мг/м² 2р/д 5 днів на тиждень).

В основній групі розподіл за статевою ознакою був таким: 22 жінок (38%) та 35 чоловіки (62%). У групі контролю ці показники склали 25 (45%) та 31 (55%) відповідно, $p = 0,443$.

Після консультації хворого та прийняття рішення щодо необхідності проведення неoad'ювантної променевої терапії (НПТ) виконувались підготовка та проведення радіотерапевтичного етапу лікування. Топометрична підготовка, оконтурювання опромінюваних обсягів, критичних структур і проведення променевого лікування всіх хворих, включених у дослідження, проводилося згідно зі стандартними принципами і розпочиналася за 5 днів до її проведення.

Отримані дані МСКТ через спеціальну внутрішню мережу потрапляють до електронної бази даних. За допомогою спеціальної програми тривимірного дозиметричного планування Eclipse створюються необхідні обсяги опромінення. На кожному зрізі лікарем-радіотерапевтом виконується «оконтурювання» органів мішені, критичні органи та структури, що потребують захисту від променевого впливу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кордони обсягу променевої терапії були такі: верхня межа на рівні L5, нижня межа – на 3 см нижче за дистальний край первинної пухлини. Обсяги іонізуючого випромінювання були такі: GTV (Gross Tumor Volume, загальний обсяг пухлини) – весь обсяг пухлини та зону його клініч-

ного поширення, уражені регіонарні лімфатичні вузли, що визначаються за даними обстеження (МРТ, КТ, ПЕТ-КТ). Об'єм променевого впливу CTV1 (Clinical Target Volume, клінічний обсяг мішені) включав всю мезоректальну клітковину і всі регіонарні лімфатичні вузли: по ходу загальних і внутрішніх клубових судин, а також замикальні (рис. 1; рис. 2). Критерієм включення в об'єм CTV1 лімфатичних вузлів по ходу зовнішніх клубових судин було поширення первинної пухлини на органи, що лежали попереду: сечовий міхур, простату, матку, піхву. На межі пухлини прямої кишки дистально і проксимально на 2 см і всю мезоректальну клітковину, додатково був включений відступ 1 см у всіх напрямках від уражених лімфатичних вузлів. Планований обсяг опромінення PTV (Planned Target Volume, планований обсяг мішені) – відступ для обсягів PTV 1 і 2 становив 0,9–1 см у всіх напрямках від обох обсягів CTV (рис. 3).

Оконтурювання вищевказаних об'ємів проводилося відповідно до атласу оконтурювання Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: Consensus Panel Contouring Atlas (RTOG) (Radiation Therapy Oncology Group).

Для поліпшення показників локального контролю необхідно точно визначити межі самої пухлини, так і зони можливого субклінічного поширення пухлинних клітин. Це можна досягти завдяки суміщенню отриманих діагностичних даних МРТ і МСКТ у спеціальній програмі дозиметричного планування (Eclipse) (рис. 4).

Аналіз даних із електронної бази ARIA та архівних матеріалів відділення променевої діагностики КНП «ЗПЦ» ЗОР показало, що у всіх пацієнтів у досліджуваних групах обсяги іонізуючого випромінювання CTV1 і CTV2 відповідали стандартам Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: RTOG Consensus Panel Contouring Atlas та рекомендаціям асоціації онкологів України.

Наступним етапом передпроменевої підготовки був розрахунок плану променевої терапії, що проводився медичним фізиком у тій самій плануючій системі Eclipse. Для проведення променевої терапії для всіх включених до дослідження пацієнтів були використані технології VMAT, IMRT та 3D CRT. При оцінці планів променевого лікування оцінювалися навантаження на такі органи ризику: сечовий міхур, головки стегнових кісток та тонку кишку згідно з рекомендаціями QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Методикою вибору на етапі променевого лікування клінічного об'єму PTV1 була технологія VMAT. Крім цього, технологія VMAT порівняно з 3D-конформною променевою терапією показала свою перевагу в досягненні більш конформного розподілу дози, завдяки якому не перевищувалася допустима доза в органах ризику. Статистично значущої різниці при виборі технології для променевої

терапії пацієнтів на етапі променевого лікування клінічного об'єму PTV2 між IMRT, VMAT та 3D-CRT не було.

Нами проведено дисперсійний аналіз із повторними вимірами відстані між дистальною межею пухлини та анокутанною лінією, який

визначив статистично значущий вплив курсу неоадьювантної ХПТ та ПТ на параметри первинної пухлини, що описують її регресію (збільшення відстані між дистальною межею пухлини та анокутанною лінією, а також скорочення протяжності пухлини) (табл. 1).

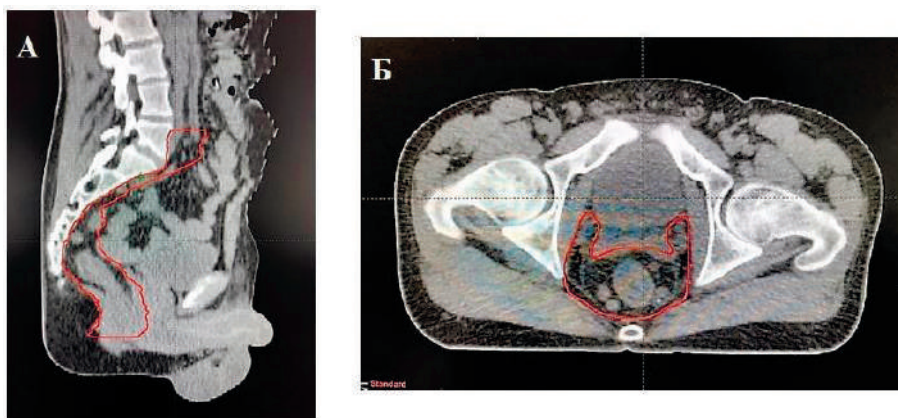


Рис. 1. Об'єм променевого впливу CTV1 А: на сагітальному зрізі МСКТ клінічний обсяг CTV1 включає весь мезоректум і всі регіонарні лімфатичні вузли прямої кишки. Б: на аксіальному зрізі, на рівні 2 см вище від *t. puborectalis*, клінічний об'єм CTV1 включає первинну пухлину і мезоректальну клітковину

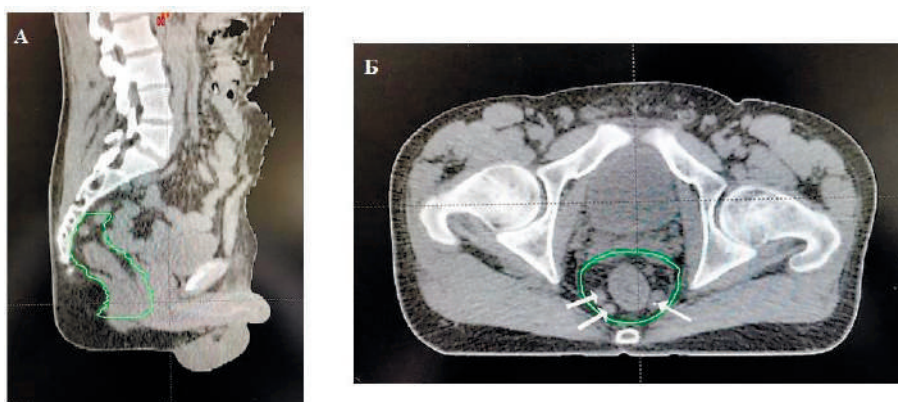


Рис. 2. Об'єм променевого впливу CTV2 А: на сагітальному зрізі клінічний об'єм CTV2 з відступом дистально та проксимально на 2 см від кордонів GTV та вся мезоректальна клітковина. Б: на аксіальному зрізі стрілками позначені уражені лімфатичні вузли мезоректальної клітковини

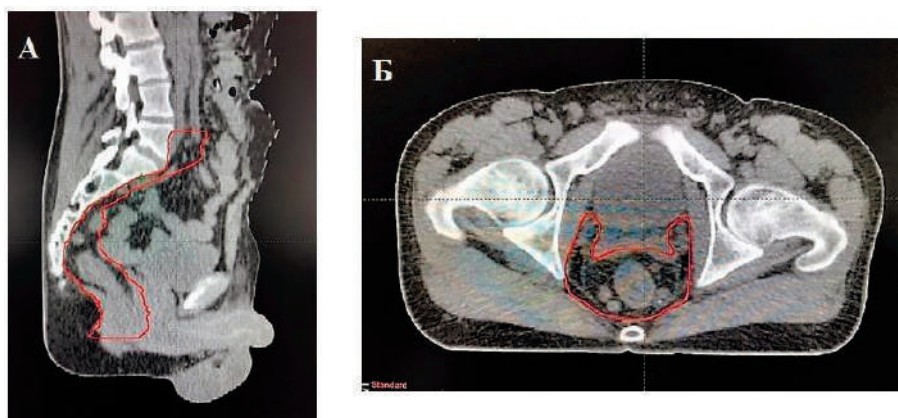


Рис. 3. Об'єм опромінення PTV2 А: на сагітальному зрізі об'єм PTV2 з відступом на 1 см дистально та проксимально від кордонів CTV2. Б: на аксіальному зрізі стрілкою позначено відстань між CTV2 та PTV2

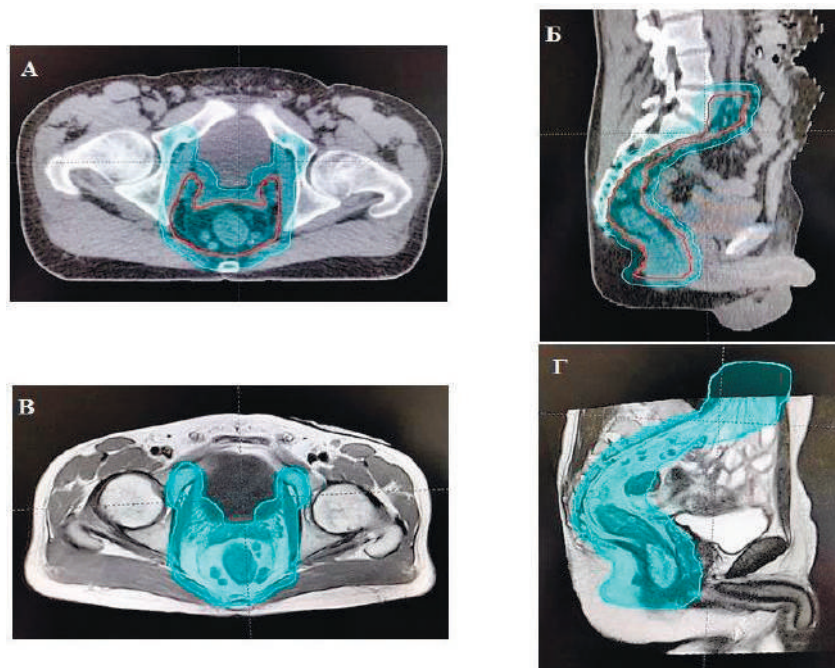


Рис. 4. На верхніх зображеннях сагітальні (А) та аксіальні (Б) зрізи МСКТ з позначеним обсягом РТВ1 з відступом від СТВ1. На нижніх зображеннях (В і Г) сагітальні та аксіальні зрізи МРТ з позначеним обсягом РТВ1 які суміщені з даними МСКТ за допомогою спеціальної програми дозиметричного планування (Eclipse)

Таблиця 1

Результати дисперсійного аналізу з повторними вимірами у всій когорті пацієнтів

| Показник | М ± d | p |
|---|-------------|--------|
| Відстань між дистальною межею пухлини та анокутанною лінією (мм): | | |
| до ХПТ/ПТ | 57,2 ± 2,01 | 0,0001 |
| після ХПТ/ПТ | 66,1 ± 2,29 | |
| Протяжність пухлини (мм): | | |
| до ХПТ/ПТ | 60,6 ± 1,42 | 0,0001 |
| після ХПТ/ПТ | 46,3 ± 1,39 | |

При зіставленні результатів МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу НХПТ та НПТ у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$. При оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів на скорочення протяжності пухлини при виборі режимів фракціонування статистично значущі відмінності не були виявлені. Ідентичні результати були отримані при оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів збільшення відстані від анального краю до первинної пухлини.

У нашій роботі також було проаналізовано вплив передопераційної ХПТ на статус циркулярної межі резекції (CRM) шляхом зіставлення результатів МРТ перед початком курсу ХПТ з результатами МРТ після завершення терапії.

Перед початком курсу неoad'ювантної хіміопротерапевтичної та променевої терапії у 103 хворих

із 113 хворих (91,1%), а саме 52(91,2%) хворих основної групи та 51 (91,1%) – групи контролю, статус CRM був позитивним. Показники статусу CRM перед початком та після закінчення курсу неoad'ювантної терапії (НТ) представлені у таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, перед початком курсу НПТ у 52 (91,2%) хворих основної групи та ХПТ у 51 (91,1%) групи контролю був позитивний статус CRM. Для визначення впливу пролонгованого курсу неoad'ювантної терапії на статус CRM було виконано статистичний аналіз критерієм Вілкоксона.

Аналіз статусу CRM у хворих до та після закінчення курсу показав позитивну динаміку, як в основній, так і в групі контролю ($p < 0,000$). Після проведення пролонгованого курсу неoad'ювантної променевої терапії кількість хворих із позитивним статусом CRM зменшилася до 17 (30%) в основній групі та 19 (34%) – у контрольній ($p < 0,000$).

За відсутності активного лікування хворих на рецидиви МРППК медіана тривалість життя становить близько 8 місяців. Без хірургічного втручання, 5-річні показники виживання не перевищують 5%, а медіана тривалості їхнього життя становить 14 місяців [7]. Правильне розуміння факторів ризику розвитку рецидивів РПК може дозволити своєчасно та ефективно скоригувати тактику лікування та покращити його результати.

Одним із важливих факторів прогнозу ефективності хірургічного лікування хворих на РПК є стан латерального краю резекції (CRM – circumferential resection margins). Вперше його значення було показано 1986 р. Р. Quirke та ін., які, застосувавши методику серійних зрізів кишки у поперечному напрямку, встановили залучення латерального краю резекції до пухлинного процесу у 27% хворих після хірургічного втручання [10]. При подальшому спостереженні

у 85% з них виявили місцеві рецидиви (продовжене зростання), тоді як у хворих з відсутністю пухлини в краї резекції рецидиви виникли в 3% випадків ($p < 0,001$). На підставі отриманих даних автори зробили висновок, що стан CRM – важливий показник якості виконаної операції.

Повна або часткова клінічна відповідь пухлини на проведену неoad'ювантну терапію є сприятливим фактором, що корелює зі збільшенням показників загального та безрецидивного виживання хворих на МРППК [4, 6]. Досягнення такої відповіді може дозволити переключити частину вихідно нерезектабельних пухлин у резектабельний стан [2]. Передопераційна хіміопротена терапія може вплинути як на обсяг життєздатної пухлинної маси в стінці прямої кишки, так і в уражених лімфатичних вузлах, у тому числі викликавши її повну елімінацію.

Таблиця 2

Статус CRM хворих за даними МРТ перед початком та після закінчення курсу НТ

| Показник | Основна група n = 57 | | p | Група контролю n = 56 | | p |
|----------|-------------------------|----------------------|--------|--------------------------|----------------------|--------|
| | До НПТ Абс (%) | Після НПТ Абс (%) | | До ХПТ Абс (%) | Після ХПТ Абс (%) | |
| CRM + | 52 (91,2) | 17 (30) | <.0000 | 51 (91,1) | 19 (34) | <.0000 |

ВИСНОВКИ

1. У 52 (91,2%) хворих основної групи та у 51 (91,1%) групи контролю був позитивний статус CRM.

2. Аналіз статусу CRM у хворих до та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії показав позитивну динаміку, як в основній, так і в групі контролю ($p < 0,000$).

3. Після проведення пролонгованого курсу неoad'ювантної променевої терапії кількість хво-

рих із позитивним статусом CRM зменшилася до 17 (30%) в основній групі та 19 (34%) – у контрольній ($p < 0,000$).

4. За результатами МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$.

REFERENCES

1. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretto P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Annals of oncology*. 2007 Feb 1;18 (2): 299– 304.

2. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Reviews Cancer*. 2016 Apr; 16 (4): 234– 49.

3. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL.

Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018 Jul 1;16 (7): 874– 901.

4. Dapper H, Oechsner M, Münch S, Borm K, Peeken J, Mayinger M, Combs SE, Habermehl D. Dosimetric analysis and comparison of reduced longitudinal cranial margins of VMAT-IMRT of rectal cancer. *Radiation Oncology*. 2018 Dec; 13 (1): 1– 8.

5. Dapper H, Rodríguez I, Münch S, Peeken JC, Borm K, Combs SE, Habermehl D. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer. *Radiation Oncology*. 2018 Dec; 13 (1): 1– 9.

6. Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, Hajj C, Yang TJ, Wu AJ, Goodman KA. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Nov 1; 121 (2): 252– 7.
7. Prescribing IC. recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). ICRU report. 1999; 62.
8. Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Kranenbarg EM, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJ, Ahlberg M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun 23; 391 (10139): 2537– 45.
9. Youssef FF, Parikh PJ, DeWees TA, Mutch MG, Tan Jr BR, Grigsby PW, Myerson RJ, Olsen JR. Efficacy and toxicity of rectal cancer reirradiation using IMRT for patients who have received prior pelvic radiation therapy. *Advances in radiation oncology*. 2016 Apr 1; 1 (2): 94–100.
10. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S, Gao Y, Wen B, Zhang Y. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in rectal carcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2015 Jan 16; 4 (01): 54.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9)**I. В. Кошурба^{1,2}**¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України
Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр»**I. V. Koshurba^{1,2}**¹Institute for problems of cryobiology and cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine
Kharkiv, Ukraine²Municipal non-commercial enterprise «Chernivetsk Regional Perinatal Center»
Kharkiv, Ukraine

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА ПРОЦЕСИ ЦИТОЛІЗУ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА CCl₄-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl₄-induced liver damage

Реферат

Пошук нових стратегій корекції екзогенно-токсичних уражень печінки обумовлено неухильним зростанням захворюваності на гепатити та цироз серед працездатного населення, що є важливою медико-соціальною проблемою.

Мета роботи. Встановити вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) на стан печінки щурів при тетрахлорметан (CCl₄)-індукованому ураженні за показниками перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та маркерами цитолізу.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведені на 28 щурах-самцях. Гострий CCl₄-індукований гепатит відтворювали шляхом одноразового введення 50,0% олійного розчину CCl₄. КЕП вводили 1 р/д впродовж 5 днів до введення CCl₄. Матеріалом для дослідження виступали цільна кров та гомогенати печінки, в яких визначали вміст реактантів з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП), активність каталази, активність супероксиддисмутази (СОД), активність аланінамінотрансферази (АлАт) та аспартатамінотрансферази (АсАт), а також активність γ-глутаміл-транспептидази (γ-ГТП) та лужної фосфатази (ЛФ) за загальноприйнятими методиками.

Результати та їх обговорення. Дослідження показало, що у щурів яким профілактично вводили КЕП вміст ТБК-РП в гомогенатах

Abstract

The search for new strategies for the correction of exogenous toxic liver lesions is due to the steady increase in the incidence of hepatitis and cirrhosis among the working population, which is an important medical and social problem.

The purpose of the study. Determine the effect of cryopreserved placenta extract (CEP) on the state of the liver of rats with tetrachloromethane (CCl₄)-induced damage by indicators of lipid peroxidation (LP) and markers of cytolysis.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on 28 male rats. Acute CCl₄-induced hepatitis was reproduced by a single injection of 50,0% CCl₄ oil solution. CEP was administered 1 time per day for 5 days before the introduction of CCl₄. The material for the study was whole blood and liver homogenates, in which the content of reactants with thiobarbituric acid (TBA-RP), catalase activity, superoxide dismutase (SOD) activity, alanine aminotransferase (AlAt) and aspartate aminotransferase (AsAt) activity, as well as γ-glutamyl activity were determined. γ-glutamyl transpeptidases (γ-GTP) and alkaline phosphatase (AP) according to standard methods.

Results and discussion. The study showed that the content of TBA-RP in liver homogenates was lower ($p < 0,01$) by 35,6% in rats that were prophylactically injected with CEP compared

печінки був нижче ($p < 0,01$) на 35,6% відносно показників щурів зі змодельованим CCl_4 -індукованим гепатитом без лікування (контрольна група). Встановлено зростання рівня каталази ($p = 0,02$) при застосуванні КЕП на 33,8% та зростання активності СОД ($p < 0,01$) на 45,5% відносно показників щурів групи контролю. Також показано, що рівень АлаТ після введення КЕП знизився ($p < 0,001$) на 56,0%, рівень АлаТ – знизився ($p < 0,001$) на 48,6%, рівень γ -ГТП – знизився на 37,8% відносно показників щурів з CCl_4 -індукованим гепатитом без лікування.

Висновки. Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводить до нівелювання CCl_4 -індукованої активації ПОЛ та ознак синдрому цитолізу.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, тетрахлорметановий гепатит, гепатопротекція, цитоліз, перекисне окислення ліпідів.

ВСТУП

Наслідки військових дій в Україні вже сьогодні становлять серйозні виклики для забезпечення функціонування системи громадського здоров'я: перебування людей в незадовільних гігієнічних умовах у бомбосховищах, підвалах та інших укриттях, стрес, нестача якісних продуктів харчування та води, ліків, кваліфікованої медичної допомоги, зростання кількості вогнепально-вибухових ран, знаходження в приміщеннях без опалення, фінансова криза, втрата роботи та багато іншого сприяють поширенню низки інфекційних хвороб, зокрема туберкульозу, гострих кишкових інфекцій, дифтерії, ботулізму та вірусних гепатитів В та С [1]. Гострі токсичні ураження печінки гепатотоксичними отрутами, знеболюючими, протизапальними, антибактеріальними, антиметаболічними та іншими лікарськими препаратами, становлять загрозу життю через високий ризик розвитку печінкової недостатності. Це визначає необхідність пошуку нових резервів, а також методів корекції, спрямованих на підтримку структурної цілісності та функціональної стабільності печінки [2]. На сьогоднішній день до числа гепатопротекторів належать речовини різної хімічної будови, серед яких виокремлюють:

1. гепатопротектори рослинного походження (легалон, силімар, карсил, росилімар, гепабене, біеносилім, сибектан, фосфонціале, гепафор, артихол та ін.);

2. фосфоліпідні препарати (ессенціале, резалют, фосфоглів, еслівер, фосфонціале, ліволін, еслідин, вітрум ейконол, сикод та ін.);

3. похідні амінокислот (L-орнітин-L-аспартат, глутамін-аргінін, адеметіонін, метіонін та ін.);

4. препарати урсодезоксихолевої кислоти

to rats with simulated CCl_4 -induced hepatitis without treatment (control group). An increase in the level of catalase ($p = 0,02$) with the use of CEP was established by 33,8% and an increase in the activity of SOD ($p < 0,01$) by 45,5% compared to the indicators of rats in the control group. It is also shown that the level of AlAt after administration of CEP decreased ($p < 0,001$) by 56,0%, the level of AsAt decreased ($p < 0,001$) by 48,6%, the level of γ -HTP decreased by 37,8% compared to the rats with untreated CCl_4 -induced hepatitis.

Conclusions. Prophylactic five-day administration of CEP leads to the leveling of CCl_4 -induced LP activation and signs of cytolysis syndrome.

Keywords: cryopreserved placenta extract, tetrachloromethane hepatitis, hepatoprotection, cytolysis, lipid peroxidation.

(грінтерол, укрлів, урослів, урсофальк, урсохол та ін.);

5. селеновісні засоби (селеназа, лівонорм, детоксил та ін.);

6. препарати інших груп (токоферолу ацетат, кислота аскорбінова та ін.) [3, 4, 5].

У якості гепатопротекторних засобів останнім часом все частіше розглядають органопрепарати, які отримують з біологічних тканин. Механізм дії органопрепаратів комплексний та включає прямий і опосередкований активуючий вплив на процеси регенерації. Активація синтезу білка препаратами біологічної терарії може здійснюватися за рахунок дії речовин пептидної або нуклеїнової природи, які входять до їх складу.

Відомо про цілу низку механізмів токсичного впливу на печінку, що пов'язане з різноманітністю потенційних токсикантів, а також з безліччю структур та функцій, які вони порушують. Токсикант, що досяг мішені, може безпосередньо вступати з нею у взаємодію, викликаючи клітинну дисфункцію, а також здатний змінювати біологічне оточення, впливаючи на молекули, органели, клітини чи органи. На сьогоднішній день існує велика кількість експериментальних моделей пошкодження печінки, обумовлених дією токсичних речовин, числу яких належить D-галактозамін, парацетамол, CCl_4 , тіоацетамід, конканавалін-А та ін. Серед токсичних моделей широке поширення отримала модель токсичного пошкодження печінки, індукована введенням CCl_4 [6, 7]. Гепатотоксичний ефект CCl_4 обумовлений аутокаталітичним перекисним окисленням ліпідів (ПОЛ), що виникає внаслідок впливу вільних радикалів, утворених при метаболізмі цієї сполуки в ендоплазматичному ретикулумі печінки під впливом комплексу оксидаз (рис. 1).

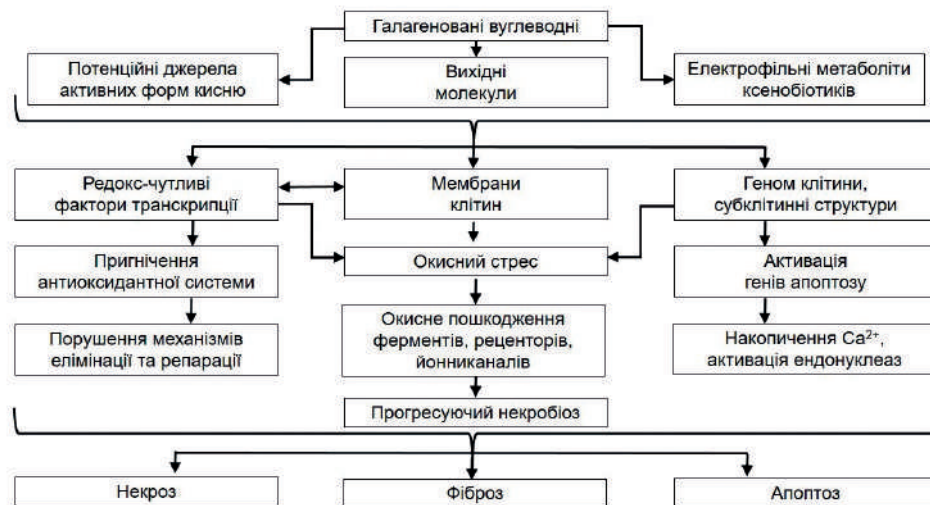


Рис. 1. Схема патогенної дії галогенованих вуглеводнів

Пошук нових стратегій корекції екзогенно-токсичних уражень печінки обумовлений неухильним зростанням захворюваності на гепатити та цироз серед працездатного населення, що є важливою медико-соціальною проблемою. У якості потенційного лікарського засобу з можливою гепатопротекторною активністю нашу увагу привернув кроекстракт плаценти (КЕП). Вперше кріоконсервованій препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України), які й розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі [8, 9]. Плацента є природним «депо» та продуцентом практично всього спектру біологічно активних речовин, що забезпечують ріст плоду під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонівиділення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, регуляцію процесів ПОЛ та ін. [10, 11, 13].

МЕТА РОБОТИ

Встановити вплив кріоекстракту плаценти на стан печінки щурів при тетрахлорметан-індукованому ураженні за показниками перекисного окислення ліпідів та маркерами цитолізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 28 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на чотири групи: I – інтактні щури (n = 7); II (контроль) – щури з модельною патологією (гострий CCl_4 -індукований гепатит) без лікування (n = 7);

III – щури (n = 7) з гострим CCl_4 -індукованим гепатитом, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м)); IV – щури (n = 7) з гострим CCl_4 -індукованим гепатитом, яким вводили референс-препарат силібор (50 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл)) [12, 14, 15, 16].

Гострий CCl_4 -індукований гепатит відтворювали шляхом внутрішньошлункового (в/шл) введення 50,0% олійного розчину CCl_4 у дозі 10 мл/кг маси тіла тварини одноразово, що викликало гостру жирову дистрофію печінки [12]. Тварин виводили з експерименту через 24 год після введення CCl_4 .

КЕП вводили в/м у профілактичному режимі – 1 р/д впродовж 5 днів до введення CCl_4 . КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр (МНЦ) кріобіології і кріомедицини НАН, Національної академії медичних наук (НАМН) та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти». Заготівля, консервування та гіпотермічне зберігання КЕП виконувалось згідно методики, розробленої в ІПКіК НАН України [8, 9, 14]. Різниця цільової концентрації речовин в крові ссавців та людини, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоефективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Риболовлева Ю.Р. та співав. [12, 14]. Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» згідно інструкції застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно разова доза для щурів становить: $(1,8 \text{ мл}/70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл}/\text{кг}$ маси тіла або відповідно $0,02 \text{ мл}/100 \text{ г}$ маси тіла щура. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу

(0,16 мл/кг) екстемпорально розводили у 0,9% р-ні NaCl з розрахунку 0,1 мл 0,9% розчину (р-ну) NaCl/100 г маси тіла. Через 24 год після введення CCl_4 щурів виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним «рауш-наркозом».

Матеріалом дослідження виступали цільна кров та гомогенати печінки. Для отримання гомогенату тканини печінки перфузували холодним (+4°C) ізотонічним 1,15% розчином 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 KCl), отримуючи 10,0% гомогенат. Постядерний супернатант отримували шляхом центрифугування гомогенату СОШ впродовж 30 хв при 600 g з подальшим відбором аліквот у мікропробірки «Eppendorf». Депротейнізований екстракт отримували додаванням до гомогенату тканини СОШ трихлортової кислоти (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом. При визначенні активності NO-синтаз гомогенат СОШ перфузували холодним (+4°C) буферним розчином (250 ммоль сахароза, 5 ммоль Na_2EDTA , 5 ммоль трис-HCl буфер (pH = 7,4)) та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину.

Вміст реактантів з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) визначали спектрофотометрично за методом Asakawa T. et al. за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та розраховували за показниками оптичної щільності, визначеної за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 535$ нм, враховуючи коефіцієнт молярної екстинції забарвленого у червоний колір комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5$ моль⁻¹/см⁻¹ та виражали у мкмоль/кг тканини [17, 20]. Активність каталази визначали спектрофотометрично за методом Корольок М.А. та співав. за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 410$ нм. Метод ґрунтується на здатності каталази розкладати H_2O_2 та утворювати стійкий комплекс жовтого кольору з амоній молібдатом (4,0% – 1,0 мл), який додають для зупинки реакції H_2O_2 з каталазою. Активність каталази виражали у мкат/кг тканини [19, 20]. Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) визначали за формулою:

$$\text{АПІ} = (\text{Активність каталази} \times 100) / \text{Вміст ТБК-РП}$$

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали спектрофотометрично за методом Чевари С. та співав., за здатністю СОД інгібувати відновлення нітротетразолію синього при наявності НАДН_2 за показниками оптичної щільності, визначеними при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм. Активність СОД виражали у ум од/кг [18, 20]. Активність аланінамінотрансферази (АлАт) визначали спектрофотометрично за методом Reitman S. та Frankel S., який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кисло-

ти L-аланіном, яке відбувається під дією АлАт, утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот в лужному середовищі при довжині хвилі $\lambda = 530$ (500–560) нм. Показник виражали у мкмоль/(мл × год) [19, 20]. Активність аспартатамінотрансферази (АсАт) визначали спектрофотометрично за методом Reitman S. та Frankel S., який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією АсАт, утворюються L-глутамінова та щавелевооцтова к-ти, яка декарбоксилюється до піровиноградної к-ти. Показник виражали у мкмоль/(мл × год) [20]. Розраховували коефіцієнт де Рітца = АсАт/АлАт. Активність γ -глутаміл-траспептидази (γ -ГТП) визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на тому, що під дією γ -ГТП глутаміновий залишок з гамма-L-(+)-глутаміл-4-нітроаналіда переходить на дипептидний акцептор – гліцилгліцин. При цьому вилучається хромоген-п-нітроанілін. Оптичну щільність реакційного розчину вимірюють при довжині хвилі $\lambda = 405$ (400–430) нм після гальмування ензиматичної реакції ацетатною к-тою. Показник виражали у Од/л [20, 22, 23]. Активність лужної фосфатази (ЛФ) визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на властивості ЛФ гідролізувати ефірний зв'язок у β -гліцерофосфаті з відщепленням фосфатної кислоти. Вміст фосфору, що утворився, визначають за реакцією з молібденовим реактивом у присутності аскорбінової кислоти. Інтенсивність забарвлення молібденового синього пропорційна к-ті фосфору. Показник виражали у мкмоль/л [20, 21].

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

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали 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% ($p \leq 0,05$), вище 99,0% ($p \leq 0,01$), вище 99,5% ($p \leq 0,005$) та вище 99,9% ($p \leq 0,001$) та робили висновок про ймовірність похибки. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал (Confidence interval – CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлені 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). Для графічного представлення даних обрано діаграми розмаху (box-and-whiskers diagram – «шухлядові» діаграми з «вусами») [24].

Біоетичні аспекти дослідження. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 3 січня 2022 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що в ініціюючим механізмом розвитку гострого CCl_4 -індукованого гепатиту у щурів виступає активація аутокаталітичного ПОЛ, викликана дією вільних радикалів, зокрема трихлорметильного (CCl_3^+) та трихлорметилпероксидного (CCl_3OO^+), які є метаболітами CCl_4 [6, 7]. На активацію процесів ПОЛ в тканинах печінки під дією CCl_4 вказувало підвищення вмісту ТБК-РП у 3 рази ($p < 0,01$) на тлі зниження активності каталази на 21,3% ($p = 0,15$) та СОД на 52,2% ($p < 0,001$) відносно показників

інтактних щурів (табл. 1). Встановлене накопичення продуктів ПОЛ на тлі виснаження антиоксидантної системи (АОС) призвело до статистично вірогідного ($p < 0,01$) зниження інтегрального показника стану ПОЛ-АОС – АПІ на 72,1% відносно показників інтактних тварин (рис. 2).

Крім активації процесів ПОЛ встановлено, що одноразове введення CCl_4 у дозі 10 мл/кг маси тіла призводило до гострого токсичного гепатиту, який супроводжується розвитком цитолізу, що підтверджується статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням АлАт та АсАт у 2,3 та 2,1 рази відповідно відносно показників інтактних щурів, що призводило до зниження кофіцієнту де Рітиса на 22,9% ($p < 0,01$). Як відомо, зменшення кофіцієнту де Рітиса відзначається при активації процесів гліюконеогенезу через гліюкозоаланіновий шунт із використанням АлАТ, який є необхідним для підтримки адекватного рівня гліюкози у крові та розвитку гіпоглікемії, що призводить до зростання активності трансаміназ або може вказувати на зниження функціональної активності печінки [25]. На індукцію деструктивно-запальних процесів у паренхімі печінки також вказує статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання активності γ -ГТП та ЛФ на 64,8% та 85,8% відповідно відносно показників інтактних тварин (табл. 2). Отримані дані узгоджуються із літературними відомостями про зростання γ -ГТП з одночасним підвищенням рівня ЛФ у 90,0% хворих на захворювання печінки та гепатобіліарної системи [20]. Збільшення активності γ -ГТП в сироватці крові може бути обумовлена не тільки індукуванням синтезу ферменту, а і вивільненням мембранозв'язаного пулу вказаного ферменту, що доцільно розцінювати як ознаку цитолітичних процесів [20].

Порівняльний аналіз гепатороптективної активності силібору та КЕП показав, що за здатністю пригнічувати CCl_4 -індуковані процеси ПОЛ досліджуваний кріоекстракт дещо поступався обраному референс-препарату. Так вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки статистично вірогідно ($p < 0,01$) був нижче у щурів яким профілактично вводили КЕП на 35,6%, а після введення силібору був нижче на 53,8% відносно показників щурів контрольної групи та становив $12,1 \pm 1,71$ (95% ДІ: 8,8–15,5) мкмоль/кг тканини та $8,7 \pm 1,06$ (95% ДІ: 6,6–10,8) мкмоль/кг тканини відповідно. З боку активності АОС встановлено співставне зростання рівня каталази як при застосуванні КЕП так і при застосуванні силібору відповідно на 33,8% та 37,6% відносно показників щурів зі змодельованим CCl_4 -індукованим гепатитом без лікування (табл. 1). Крім того відмічене статистично вірогідне зростання активності СОД на 45,5% та 63,6% відносно показників тварин групи контролю відповідно на тлі застосування КЕП та силібору.

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі CCl_4 -індукованого гепатиту у щурів ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n = 28)

| Досліджуваний показник, одиниці вимірювання | Умови експерименту | | | |
|---|------------------------------------|---|--|--|
| | I група | II група | III група | IV група |
| | Інтактні щури | CCl_4 -гепатит | CCl_4 + КЕП | CCl_4 + Силібор |
| n | 7 | 7 | 7 | 7 |
| ТБК-РП, мкмоль/кг тканини | 6,1 ± 0,74 (95% ДІ: 4,7–7,6) | 18,9 ± 2,92 (95% ДІ: 13,1–24,6) $p_{1-2} < 0,01$ | 12,1 ± 1,71 (95% ДІ: 8,8–15,5) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,07$ | 8,7 ± 1,06 (95% ДІ: 6,6–10,8) $p_{1-4} = 0,07$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,1$ |
| Каталаза, мкат/кг тканини | 2,4 ± 0,27 (95% ДІ: 1,9–2,9) | 1,9 ± 0,18 (95% ДІ: 1,5–2,2) $p_{1-2} = 0,15$ | 2,5 ± 0,14 (95% ДІ: 2,2–2,8) $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} = 0,02$ | 2,6 ± 0,36 (95% ДІ: 1,9–3,3) $p_{1-4} = 0,7$ $p_{2-4} = 0,1$ $p_{3-4} = 0,9$ |
| СОД, ум. од/кг | 4,9 ± 0,35 (95% ДІ: 4,2–5,6) | 2,4 ± 0,14 (95% ДІ: 2,1–2,6) $p_{1-2} < 0,001$ | 3,4 ± 0,17 (95% ДІ: 3,1–3,8) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$ | 3,9 ± 0,21 (95% ДІ: 3,4–4,3) $p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,1$ |

Примітки: Індексами $1, 2, 3, 4$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння; p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників

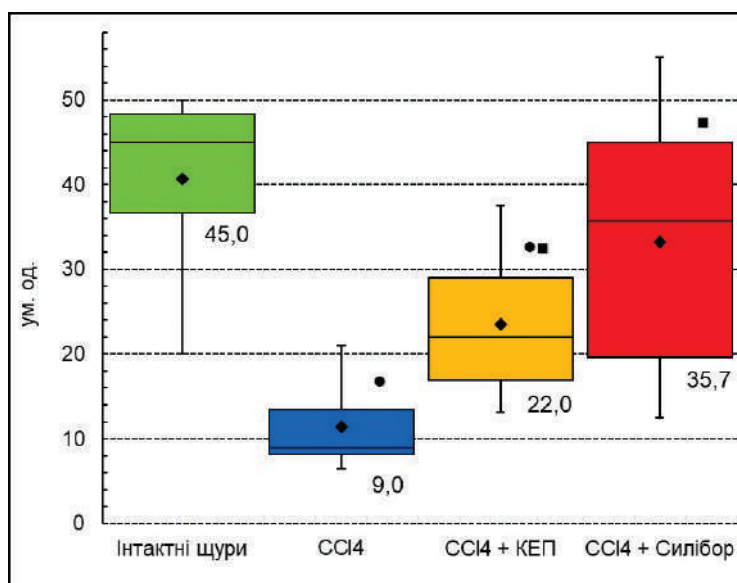


Рис. 2. Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметанового гепатиту у щурів

Примітки: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана; ♦ – середнє значення; ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів, ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з гострим тетрахлорметановим гепатитом; ▲ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з гострим тетрахлорметановим гепатитом, яким вводили силібор

Оцінка впливу п'ятиденного профілактичного введення КЕП та силібору до відтворення CCl_4 -індукованого ураження печінки показала здатність застосованого у дослідженні кріоекстракту

до виразнішого нівелювання цитолітичного синдрому на тлі модельного гострого токсичного гепатиту порівняно з рослинним препаратом силібором. Так встановлено, що рівень АлАТ в периферичній крові щурів з CCl_4 -індукованим гепатитом після введення КЕП статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 56,0%, в той час як введення силібору призвело до зниження аналогічного показника ($p < 0,001$) лише на 32,0% відносно показників щурів групи контролю (табл. 2). Аналогічні зміни встановлені і з боку рівня АсАТ – на тлі введення КЕП вказаний показ-

ник знизився ($p < 0,001$) на 48,6%, в той час як при застосуванні рослинного референс-препарату вказаний показник був нижчим ($p < 0,01$) на 28,6% відносно показників щурів з CCl_4 -індукованим гепатитом без лікування (табл. 2). Вказані зміни з боку рівня амінотрансфераз призвели до виразнішої нормалізації значення коефіцієнту де Рітиса, який на тлі введення КЕП зріс на 28,7% ($p = 0,07$), в той час як після профілактичного введення силібору аналогічний показник зріс ($p = 0,06$) на 19,5% порівняно з показниками щурів без лікування.

Таблиця 2

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на рівень маркерів цитолізу в периферичній крові щурів на тлі тетрахлорметанового гепатиту (M ± m (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n = 28)

| Номер групи | Умови досліджу | n | АлАт, мкмоль/(мл × год) | АсАт, мкмоль/(мл × год) | Коефіцієнт де Рітиса (АсАт/АлАт) | γ-ГТП, Од/л | Лужна фосфатаза, мкмоль/л |
|-------------|------------------------|---|--|---|---|---|---|
| 1 | Інтактні щури | 7 | 1,1 [1,0; 1,1] | 1,7 [1,6; 1,8] | 1,6 ± 0,08 (95% ДІ: 1,4–1,8) | 6,4 ± 0,12 (95% ДІ: 6,2–6,7) | 2,6 ± 0,12 (95% ДІ: 2,4–2,8) |
| 2 | CCl_4 -гепатит (ТХМ) | 7 | 2,5 [2,5; 2,9] $p_{1-2} < 0,001$ | 3,5 [3,1; 3,5] $p_{1-2} < 0,001$ | 1,2 ± 0,05 (95% ДІ: 1,1–1,3) $p_{1-2} < 0,01$ | 10,6 ± 0,65 (95% ДІ: 9,3–11,8) $p_{1-2} < 0,001$ | 4,9 ± 0,45 (95% ДІ: 4,0–5,7) $p_{1-2} < 0,001$ |
| 3 | ТХМ + КЕП | 7 | 1,1 [1,0; 1,2] $p_{1-3} = 0,4$ $p_{2-3} < 0,001$ | 1,8 [1,5; 2,0] $p_{1-3} = 0,28$ $p_{2-3} < 0,001$ | 1,6 ± 0,16 (95% ДІ: 1,3–1,9) $p_{1-3} = 0,5$ $p_{2-3} = 0,07$ | 6,6 ± 0,61 (95% ДІ: 5,4–7,8) $p_{1-3} = 0,8$ $p_{2-3} < 0,001$ | 3,7 ± 0,22 (95% ДІ: 3,3–4,2) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,05$ |
| 4 | ТХМ + Силібор | 7 | 1,7 [1,6; 1,8] $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$ | 2,5 [2,3; 2,5] $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$ | 1,5 ± 0,11 (95% ДІ: 1,2–1,7) $p_{1-4} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,06$ $p_{3-4} = 0,3$ | 8,5 ± 0,57 (95% ДІ: 7,4–9,6) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,04$ | 3,2 ± 0,05 (95% ДІ: 3,1–3,3) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,04$ |

Примітки: Індексами $1, 2, 3, 4$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння; p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників

На виразнішу цитопротективну дію КЕП вказувало й статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня γ-ГТП на 37,8% відносно показників щурів з CCl_4 -індукованим гепатитом без лікування.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що на тлі розвитку CCl_4 -індукованого гепатиту відмічається статистично вірогідне підвищення вмісту ТБК-РП у 3 рази ($p < 0,01$) відносно інтактних тварин при одночасному виснаженні антиоксидантної системи. Крім того відмічаються ознаки розвитку цитолітичного синдрому, що підтверджується статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням рівня АлАт та АсАт у 2,3 та 2,1 рази, а також статис-

тично вірогідне ($p < 0,001$) зростання активності γ-ГТП та ЛФ на 64,8% та 85,8% відповідно відносно показників інтактних тварин.

2. Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводить до нівелювання CCl_4 -індукованої активації ПОЛ та ознак синдрому цитолізу: вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки статистично вірогідно ($p < 0,01$) знизився на 35,6% відносно показників щурів контрольної групи та становив відповідно $12,1 \pm 1,71$ (95% ДІ: 8,8–15,5) мкмоль/кг тканини; рівень АлАТ після введення КЕП статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 56,0%; рівень АсАТ – знизився ($p < 0,001$) на 48,6%, рівень γ-ГТП – знизився на 37,8% відносно показників щурів з CCl_4 -індукованим гепатитом без лікування.

REFERENCES

1. Railyan MV, Chumachenko TO, Makarova VI, Semishev VI. Acute hepatitis of unknown etiology: the task of epidemiological surveillance in Ukraine in modern conditions. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2022; 7 (37): 21–6. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.021>.
2. Cavalieri ML, D'Agostino D. Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2017; 115 (6): 397–403. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e397>.
3. Palmer M, Regev A, Lindor K, Avigan MI, Dimick-Santos L, Treem W, Marciniak JF, Lewis JH, Anania FA, Seekins D, Shneider BL, Chalasani N. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury occurring during clinical trials in adults with chronic cholestatic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020; 51 (1): 90–109. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15579>.
4. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Archives of Toxicology*. 2020; 94 (10): 381–407. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>.
5. Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-induced liver injury. *Advanced Critical Care*. 2016; 27 (4): 430–40. DOI: <http://doi.org/10.4037/aacnacc2016953>.
6. Frank D, Savir S, Gruenbaum BF, Melamed I, Grinshpun J, Kuts R, Knyazer B, Zlotnik A, Vinokur M, Boyko M. Inducing acute liver injury in rats via carbon tetrachloride (CCl₄) exposure through an orogastric tube. *Journal of Visualized Experiments*. 2020; 28 (158): 10.3791/60695. DOI: <https://doi.org/10.3791/60695>.
7. Myshkin VA, Enikeev DA, Srubilin DV. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives on models toxic liver damage: a review. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016; 3: 88–98.
8. Holtsev AN, Yurchenko TN, ed., Blazhko EV, Bobyрева LE, Heraskyna LR, Hryshchenko VY, Hubyna-Vakulyk HY, Dvornyk YL, Evtereva YA, Zhdan VN, Zvarych PR, Kapustianskaia AA, Kuzmyna YIu, Lypyna OV, Lomakova YV, Lutsenko NS, Muryzyna YIu, Plotnykova VN, Prokopiuk VIu, Prokopenko OS, Reznikova VA, Strona VY, Strona DV, Tryfanov VIu, Feskova AM, Feskova YA, Shepytko VY, Shepytko KV. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p. [Ukrainian].
9. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells International*. 2018; 2018: 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4837930>.
10. Koshurba IV., Hladkykh FV, Chyzh MO. Effect of placenta cryoextract on the state of protein-lipid metabolism in the gastric mucosa during experimental stress-induced ulceration. *Eastern Ukrainian medical journal*. 2022; 10 (2): 155–64. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):155-164](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164) [Ukrainian].
11. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Evaluation of antiulcerogenic effect of cryoconserved placenta extract on the model of ethanol-predisonolic lesions of the gastric mucosa. *Medical Science of Ukraine*. 2022; 18 (2): 3–9. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01> [Ukrainian].
12. Stefanov OV. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p. [Ukrainian].
13. Hladkykh FV. Antiulcer activity of placental cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021; 27 (3–4): 68–83. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.068>.
14. 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>.
15. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: modern understanding of mechanisms of damage to the digestive tract, shortcomings of pathogenetic treatment drugs, and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy. *Gastroenterology*. 2020; 4: 253–66. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714> [Ukrainian].
16. Shanaida MI, Oleschuk OM, Lykhatskyi PG, Kernychna IZ. Study of the hepatoprotective activity of the liquid extract of the garden sage herb in tetrachloromethane hepatitis. *Pharmaceutical journal*. 2017; 2: 91–7. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899> [Ukrainian].
17. Asakawa T, Matsushita S. coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; 15 (3): 137–40.
18. Chevary S, Chaba, Sekei Y. The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method of determining it in biological materials. *Laboratory work*. 1985; 11: 678–81.

19. Korolyuk MA, Ivanova LK, Mayorova IG, Tokareva VA. Method For The Determination of Catalase Activity. Clinical laboratory diagnosis. 1988; 4: 44–7. [Russian].
20. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. MEDpress-inform; 2009. 896 p.
21. Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphate with five cubic millimeters of serum. The Journal of Biological Chemistry. 1946; 164: 321–329.
22. Szasz G. A kinetic photometric method for serum γ -glutamyltransferase. Clinical Chemistry. 1969; 15 (2): 124–36.
23. Szasz G. New substrates for measuring gamma-glutamyl transpeptidase activity. Zeitschrift for Klinische Chemie und Klinische Biochemie. 1974; 12 (5): 228–33.
24. Zar J. H. Biostatistical analysis (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014. 960 p.
25. Futorny SM, Osadchaya OI, Shmatova EA. The informative value of calculated hematological indices in the prognosis of the development of overtraining in professional athletes. Sports medicine and physical rehabilitation. 2016; 2: 13–19 [Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 01.06.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.10](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.10)

А. М. Доманський, О. Є. Лоскутов
Дніпровський державний медичний університет
Дніпро, Україна

A. M. Domanskyi, O. Ye. Loskutov
Dnipro state medical university
Dnipro, Ukraine

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМОВИВИХАМИ КІСТОК ПЕРЕДПЛІЧЧЯ

Treatment results of patients with fracture-dislocation of the forearm bones

Abstract

Мета дослідження. Провести аналіз результатів лікування переломовивихів кісток передпліччя.

Матеріали та методи дослідження. У відділенні травматології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечнікова» ДОР» з 2016 р. по 2020 р. проліковано 63 хворих з переломовивихами проксимального відділу кісток передпліччя. Враховуючи особливості пошкодження компонентів стабільності ліктьового суглоба, усі хворі були розділені на 3 групи в залежності від типу пошкодження різних анатомічних стабілізаторів ліктьового суглоба: переломовивихи типу Монтеджі, переломовивихи Мальгеня (черезелектранові переломи), «жахлива триада» ліктьового суглоба.

Результати. В групі переломовивихів Монтеджі (n = 24) відмінні і добрі віддалені функціональні результати у 16,7% і 45,8% пацієнтів відповідно, задовільні – у 20,8% і незадовільні – у 16,7%. В групі переломовивихів Мальгеня, у більшості хворих були отримані відмінні і добрі результати – 14 (87,5%), задовільні – у 2 (12,5%), незадовільних результатів не було. В групі «жахлива триада ліктьового суглоба» відмінні результати були отримані в 3 випадках (15,8%), добрі – у 7 (36,8%), задовільні – у 4 (21,1%), а незадовільні – у 5 (26,3%).

Висновки. Стабільно-функціональний остеосинтез з відновленням кісткових і м'якотканинних стабілізаторів ліктьового суглоба, з можливістю активного раннього відновлення функції ліктьового суглоба сприяють зниженню термінів непрацездатності та дають позитивні результати у 84,7% хворих.

Ключові слова: переломовивихи, передпліччя.

Abstract

Purpose of the study. To analyze the treatment results of fracture dislocations of the forearm bones.

Materials and research methods. In the traumatology department of the KP «Dnepropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I. I. Mechnikov» DOR» 63 patients with fracture dislocations of the proximal forearm bones has been treated from 2016 to 2020. Taking into account the peculiarities of damage to the stability components of the elbow joint, all patients were divided into 3 groups depending on the type of damage to various anatomical stabilizers of the elbow joint: dislocation fractures of the Monteggia type, fractures of Malgène dislocation (through-olecranal fractures), «terrible triad».

Results. In the Monteggia fracture dislocation group (n = 24), excellent and good long-term functional results in 16,7% and 45,8% of patients, respectively, satisfactory – in 20,8% and unsatisfactory – in 16,7%. In the Malgène fracture dislocation group, the majority of patients had excellent and good results – 14 (87,5%), satisfactory – in 2 (12,5%), there were no unsatisfactory results. In the group «terrible triad of the elbow joint» excellent results were obtained in 3 cases (15,8%), good – in 7 (36,8%), satisfactory – in 4 (21,1%), and unsatisfactory – in 5 (26,3%).

Conclusions. Stable-functional osteosynthesis with the restoration of bone and soft tissue stabilizers of the elbow joint, with the possibility of active early restoration of the function of the elbow joint, help to reduce the period of disability and give positive results in 84,7% of patients.

Keywords: fracture dislocations, forearm.

ВСТУП

Переломовивихи проксимального відділу кісток передпліччя складають від 2 до 5% від усіх пошкоджень в ділянці ліктьового суглоба та 26% від вивихів передпліччя [1, 2]. Лікування складної нестабільності в більшості клінічних випадків має незадовільні функціональні результати і вони, як правило, потребують оперативного втручання [3, 4]. Не дивлячись на існуючі методи лікування, інвалідами визнаються 18–20% хворих, а незадовільні результати відзначаються у 15–42% випадках [5, 6].

Ключом до успішного відновлення хворих з переломовивихами кісток передпліччя є анатомічне відновлення пошкоджених стабілізаторів ліктьового суглоба. Ліктьовий суглоб – один із найбільш стабільних суглобів скелета [7]. Рання мобілізація після закритого усунення вивиху кісток передпліччя при відсутності перелому обумовлена низьким ризиком рецидиву вивиху, не дивлячись на те, що в більшості випадків пошкоджені всі капсульнозв'язкові стабілізатори ліктьового суглоба [7, 8]. За умов порушення хоча б однієї з кісткових структур, які забезпечують стабільність ліктьового суглоба, збільшується ризик рецидивуючої або хронічної нестабільності суглоба та розвитку артрозу [9]. Структура ліктьового суглоба відображає баланс між функціональними вимогами для просторового розташування верхньої кінцівки і потребою в достатній стабільності, щоб дозволити маніпулювати важкими об'єктами, виконувати кидкові рухи і тяжку фізичну роботу [9, 10]. За даними літератури, кращі анатомо-функціональні результати досягаються хірургічним методом лікування пацієнтів з переломовивихами кісток передпліччя [7, 8, 11, 12].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз результатів лікування переломовивихів кісток передпліччя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні травматології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечнікова» ДОР» з 2016 р. по 2020 р. проліковано 63 хворих з переломовивихами проксимального відділу кісток передпліччя. Вік хворих коливався від 20 до 75 років (середній – $47,8 \pm 13,6$ років), чоловіків – 33 (52,4%), жінок – 30 (47,6%). В 51 (81,0%) випадку переломи були закриті, в 12 (19,0%) – відкриті. Згідно з універсальною класифікацією переломів АО/ASIF, переломи типу А спостерігались у 3 (4,8%) хворих, типу В – у 36 (57,1%), типу С – у 24 (38,1%) пацієнтів. Більшість хворих (43–68,3%) мали ізольований переломовивих, в інших 20 (31,7%) пацієнтів він

відзначався у складі множинної та поєднаної травми. Консервативно лікувались 14 (22,2%) хворих, оперативно – 49 (77,8%). Причинами пошкоджень в 29 (46,0%) випадках були високоенергетичні травми, в тому числі внаслідок ДТП – 17 (27,0%), падіння з висоти – 12 (19,0%) випадків.

Враховуючи особливості пошкоджень компонентів стабільності ліктьового суглоба, усі хворі були розділені на 3 групи в залежності від типу пошкодження різних анатомічних стабілізаторів ліктьового суглоба: переломовивихи типу Монтеджі, переломовивихи Мальгєня (черезоле-кранові переломи), «жахлива тріада» ліктьового суглоба.

Для клініко-рентгенологічної характеристики переломовивихів типу Монтеджі (26 пацієнтів) використовували класифікацію J. Bado, за якою виділяють 4 типи пошкоджень Монтеджі в залежності від направлення зміщення головки променевої кістки [13, 14]. I тип – перелом діафіза ліктьової кістки в середній або верхній третині з вивихом головки променевої кістки дотрону; II тип – перелом діафіза ліктьової кістки у верхній третині ліктьової кістки з вивихом головки променевої кістки дозад; III – перелом діафіза ліктьової кістки з вивихом головки променевої кістки назовні; IV тип – до переломовивиху I типу додається перелом променевої кістки у верхній третині. В нашій роботі проводився аналіз пошкоджень II типу за класифікацією Bado в модифікації J. V. Jupiter, а саме – найбільш проксимальні пошкодження ліктьової кістки на рівні вінцевого відростка і метаепіфізу з переломовивихом головки променевої кістки дозад [6]. Серед них перелом метафіза ліктьової кістки з залученням вінцевого відростка (тип А) мав місце у 10 хворих, перелом метафіза ліктьової кістки до вінцевого відростка (тип В) – у 6 хворих, перелом діафіза ліктьової кістки (тип С) – у 3 хворих, фрагментарний, багатоуламковий метадіафізарний перелом ліктьової кістки (тип D) – у 7 хворих.

До другої клінічної групи спостереження увійшли 16 пацієнтів з переломами вінцевого і ліктьового відростків з вивихом кісток передпліччя дотрону (переломовивих Мальгєня). При цьому проксимальне радіоульнарне зчленування і колатеральні зв'язки залишались інтактними. Ключом відновлення таких пошкоджень є відновлення блокоподібної вирізки ліктьової кістки.

Найбільш тяжкою групою спостереження були хворі з переломом головки променевої кістки, переломом вінцевого відростка і вивихом кісток передпліччя – «жахливою тріадою» ліктьового суглоба (21 хворий). Тобто в цій групі мало місце пошкодження кісткових і м'якотканинних стабілізаторів ліктьового суглоба, а саме розрив колатеральних зв'язків і капсули ліктьового суглоба.

Проводилось загально-клінічне обстеження пацієнтів і рентгенологічне дослідження в двох

проекціях. В якості додаткового методу використовували комп'ютерну томографію ліктьового суглоба, яка дозволяла оцінити точне положення кісткових уламків, розмір кісткових фрагментів, наявність дефектів кісткової тканини.

З метою визначення тактики лікування і прогнозу переломів голівки променевої кістки для характеристики типів переломовивихів використовували класифікацію Mason в модифікації Hotchkiss, згідно якої тип 1 – крайові переломи голівки променевої кістки, тип 2 – переломи не більше 2 фрагментів зі зміщенням, тип 3 – осколкові переломи, коли фіксація неможлива. Для характеристики переломів вінцевого відростка використовували класифікацію Regan Morrey: тип 1 – переломи верхівки вінцевого відростка; тип 2 – переломи <50% вінцевого відростка; тип 3 – >50% вінцевого відростка [12].

Віддалені результати лікування були оцінені у 59 (93,7%) пацієнтів за шкалою клініки Мейо (Mayo Elbow Performance Score – MEPS) через 12 місяців [4]. Цей тест дозволяє оцінити вираженість болювого синдрому, функціональний стан ліктя (здатність пацієнта до виконання функціональних завдань), об'єм рухів в ліктьовому суглобі, стабільність ліктя. Максимальна кількість балів (100) за цією шкалою відповідає нормальному стану ліктьового суглоба. Сума балів 90 і більше – відмінний результат; 75–89 – добрий результат; 60–74 – задовільний результат; менше 60 – незадовільний результат.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної (M) та стандартного відхилення (SD), використанням при порівняннях між групами критеріїв Стюдента (t) і Пірсона (χ^2). Відмінності вважались статистично значимими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті були визначені показання і протипокази до оперативного лікування при кожному типі пошкодження, розроблено алгоритмізовану схему хірургічного лікування та післяопераційного ведення хворих. При переломовивихах кісток передпліччя основними задачами вважаємо відновлення стабільності і мобільності ліктьового суглоба. В першу чергу відновлювали стабільність в плече-ліктьовому суглобі за допомогою фіксації вінцевого відростка або шва передньої капсули ліктьового суглоба з фіксацією на задній поверхні ліктьової кістки за технікою Lasso [12]. Для остеосинтезу переломів ліктьової кістки використовувались премодельовані LCP пластини з кутовою стабільністю, гвинти діаметром 3,5 мм та мікрогвинти, третьтрубчасті і реконструктивні пластини. Після стабілізації ліктьової кістки, при переломах голівки променевої кістки виконували остеосинтез мікрогвинтами, гвинтами Герберта та пластинами LCP, в залежності від типу перелому за Mason (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограми хворої Ш., 64 роки, до (а, б) і після остеосинтезу (в, г) та функціональний результат через 2 місяці (д, е, ж, з, і)

Видалення голівки є протипоказом при переломовивихах кісток передпліччя. У разі неможливості остеосинтезу при багатоуламкових переломах виконувалось ендопротезування голівки

променевої кістки. З метою відновлення латеральної стабільності при переломовивихах кісток передпліччя проводили відновлення зв'язку латерального і колатерального комплексу

з м'язами розгиначами і задньобічною капсулою ліктьового суглоба до латерального надвиростка плечової кістки, де використовували трансоссальний шов або анкерну фіксацію. За умов точної репозиції і стабільного остеосинтезу додаткова зовнішня імобілізація в післяопераційному періоді нами не проводилась.

В післяопераційному періоді реабілітацію починали з 2–3 дня після операції, збільшуючи інтенсивність по мірі зменшення больового синдрому. Хворим рекомендували починати активні і пасивні рухи в ліктьовому, плечовому і променевоzap'ястковому суглобах, при цьому наполягали, що рухи мають бути безболісними. З другого тижня хворим призначали механотерапію, що значно покращувало реабілітацію. Фізіотерапевтичні процедури не призначали, виходячи з уявлень про загрозу розвитку гетеропічної осифікації.

Результати лікування в залежності від типу перелому представлені в таблиці 1.

В групі переломовивихів Монтеджі (n = 24) бальна оцінка функціонування ліктьового суглоба складала у середньому (M ± S D) 85,3 ± 9,2 балів (діапазон 50–100 балів). Строки консолідації переломів 10,1 ± 2,8 тижнів. Запропоновані способи і тактика лікування хворих в цій групі забезпечили відмінні і добрі віддалені функціональні результати у 16,7% і 45,8% пацієнтів відповідно, задовільні – у 20,8% і незадовільні – у 16,7%.

Найбільш тяжку групу пошкоджень в структурі переломовивихів Монтеджі склали переломи II типу за Bado, особливо при більш проксимальних переломах ліктьової кістки, коли досить часто виникає пошкодження всіх кісткових стабілізаторів ліктьового суглоба.

В групі переломовивихів Мальгєня, у більшості хворих були отримані відмінні і добрі результати – 14 (87,5%), задовільні – у 2 (12,5%), незадовільних результатів не було. При цьому загальна бальна оцінка роботи ліктьового суглоба коливалась від 70 до 100 балів і в середньому становила 87,7 ± 10,5 балів (p > 0,05 порівняно з I групою). Середні строки консолідації переломів – 9,8 ± 2,2 тижні.

В групі «жахлива тріада ліктьового суглоба» відмінні результати були отримані в 3 випадках (15,8%), добрі – у 7 (36,8%), задовільні – у 4 (21,1%), а незадовільні – у 5 (26,3%). Загальна бальна оцінка роботи ліктьового суглоба коливалась від 50 до 100 балів, у середньому – 76,8 ± 12,5 балів, що було достовірно менше за показники в I (p < 0,05) і II (p < 0,01) групі.

Таким чином, анатомічна репозиція, стабільна фіксація уламків в комбінації з атравматичною технікою і раннім початком реабілітації в післяопераційному періоді сприяють успішному лікуванню переломів дистального відділу плечової кістки.

Таблиця 1

Віддалені результати лікування пацієнтів залежно від типу переломовивиха

| Результат | I група переломовивихи Монтеджі (n = 24) | | II група переломовивихи Мальгєня (n = 16) | | III група «жахлива тріада» (n = 19) | | Всього (n = 59) | |
|-----------------------------------|--|------|---|------|---|-------|--------------------|------|
| | Абс | % | Абс | % | Абс | % | Абс | % |
| Відмінний (90 і вище балів) | 4 | 16,7 | 6 | 37,5 | 3 | 15,8 | 13 | 22,0 |
| Добрий (75–89 балів) | 11 | 45,8 | 8 | 50,0 | 7 | 36,8 | 26 | 44,1 |
| Задовільний (60–74 балів) | 5 | 20,8 | 2 | 12,5 | 4 | 21,1 | 11 | 18,6 |
| Незадовільний (менше 60 балів) | 4 | 16,7 | – | – | 5 | 26,3* | 9 | 15,3 |

Примітка: * – p < 0,05 порівняно з II групою за критерієм Пірсона χ^2 без поправки Йейтса

ОБГОВОРЕННЯ

На подібні анатомо-функціональні результати оперативного лікування вказують і інші автори, при цьому незадовільні результати лікування мають прямий зв'язок зі зростанням тяжкості пошкодження [1, 2, 5, 8]. Justin M. Haller із співавторами, під час своїх досліджень, спостерігали більшу кількість незадовільних результатів, наявність гетеротопічної осифікації і ревізійних

хірургічних втручань при черезозекранових вивихах передпліччя з асоційованими пошкодженнями вінцевого відростка і головки променевої кістки, ніж при простих черезозекранових переломовивихах типа Мальгєня [1]. Ми з'ясували, що запорукою стабільності ліктьового суглоба і позитивних функціональних результатів при переломовивихах передпліччя є відновлення кісткових і м'якотканинних стабілізаторів, а саме, вінцевого відростка, головки

променевої кістки та колатеральних зв'язок, на що вказують також роботи різних авторів [1, 2, 7, 8, 10]. Неабияку роль у відновленні функції верхньої кінцівки відіграє реабілітація після хірургічних втручань на ліктьовому суглобі, яка повинна бути безболісною і дозованою [3, 8].

Отже, вважаємо за необхідність уніфікацію підходів спеціалізованої медичної допомоги при травмах ліктьового суглоба та складання програми медичної реабілітації для лікування цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Переломовивихи проксимального відді-

лу кісток передпліччя представляють особливі труднощі для діагностики і вибору тактики лікування. Незважаючи на значну кількість різноманітних сучасних методів лікування даної патології, все ще залишається високою питома вага незадовільних результатів – за даними літератури від 15 до 42% випадків.

2. Стабільно-функціональний остеосинтез з відновленням кісткових і м'якотканинних стабілізаторів ліктьового суглоба, з можливістю активного раннього відновлення функції ліктьового суглоба сприяють зниженню термінів непрацездатності та дають позитивні результати у 84,7% хворих.

REFERENCES

1. Patient outcomes after transolecranon fracture-dislocation. Justin M. Haller, MD D. Andrew Hulet, MD William Hannay, MD Jeffrey Cardon, BS Robert Tashjian, MD Daphne Beingsner, MD. *J Am Acad Orthop Surg* 2021; 29: 109–115.
2. Fracture dislocations of the forearm joint: a systematic review of the literature and a comprehensive locker-based classification system. Stefano Artiacco, Federico Fusini, Arman Sard, Elisa Dutto, Alessandro Massè, and Bruno Battiston. *J Orthop Traumatol* 21, 21 (2020).
3. McKee, M.D. Standard surgical protocol to treat elbow dislocations with radial head and coronoid fractures surgical technique [Text]/M.D. McKee, D.M. Pugh, L.M. Wild [et al.]/*J. Bone Joint Surg. Am.* – 2005. – Vol.87. – Suppl 1. – Pt 1. – P. 22–32.
4. Morrey B., Sanchez-Sotelo J., Morrey M. *The Elbow and Its Disorders*. 5th ed. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Elsever, 2018. 1200 p.
5. State of disability due to upper extremity injuries in Ukraine in 2017/L. Yu. Naumenko, A. V. Ipatov, T. O. Zub, A. O. Mametyev. *Trauma*. 2018. T. 19, № 4. С. 9–14.
6. Jungbluth P, Tanner S, Schnependahl J, et al. The challenge of Monteggia-like lesions of the elbow: mid-term results of 46 cases. *Bone Jt J*. 2018; 100B: 212–218.
7. Long-term results of treatment of patients with fracture-dislocations of the bones of the forearm. A.P. Ratyev, A.V. Skoroglyadov, G.V. Korobushkin, E.A. Zhavoronokov, M.V. Lyadova. *Herald of RSMU*, 2013, № 3, С. 26–30.
8. Treatment of the "unfortunate triad of the elbow joint" and its consequences. I. M. Kurinnyi, O. S. Strafun. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2015. № 2, С. 42–47.
9. Foruria AM, Lawrence TM, Augustin S, et al: Heterotopic ossification after surgery for distal humeral fractures. *Bone Joint J*. 2014; 96B: 1681–1687.
10. Results of endoprosthesis of the head of the radial bone/C. S. Strafun, I. M. Kurinnyi, O. S. Strafun//*Trauma*. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 61–66.
11. Ring, D. Posterior dislocation of the elbow with fractures of the radial head and coronoid [Text]/D. Ring, J.B. Jupiter, J. Zilberfarb//*J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002. – Vol. 84A. – № 4. – P. 547–551.
12. Fixation of the coronoid process in elbow fracture-dislocations. Grant E Garrigues, Walter H Wray 3rd, Anneluuk L C Lindenhovius, David C Ring, David S Ruch. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 19; 93 (20): 1873–81.
13. Determination of Correct Implant Size in Radial Head Arthroplasty to Avoid Overlengthening Surgical Technique. Athwal, George S. MD, FRCSC1; Frank, Simon G. MD1; Grewal, Ruby MD, MSc, FRCSC1; Faber, Kenneth J. MD, MHPE, FRCSC1; Johnson, James Ph D1; King, Graham J.W. MD, MSc, FRCSC *The Journal of Bone & Joint Surgery: September 2010 – Volume 92 – Issue Supplement_1_Part_2* – p 250–257.
14. Tajima T., Yochizu T. Treatment of long standing dislocation of the radial head in neglected Monteggia fractures//*J Hand Surg Am*. 1995. V. 20 (3). Pt. 2. P. 91–94.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.11](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.11)**Ю. П. Кляцький, О. В. Трибушний, І. І. Труфанов, В. В. Косило**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**Yu. P. Klyackiy, O. V. Tribushnoy, I. I. Tryfanov, V. V. Kosilo**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ КУЛЬОВИХ ТА МІННО-ВИБУХОВИХ ТРАВМ КІНЦІВОК

Treatment of purulous-inflammatory complications of bullet and mine explosive injuries of extremities

Реферат

Мета дослідження. Проаналізувати гнійно-запальні ускладнення при вогнепальних кульових пораненнях і мінно-вибуховій травмі та розробити тактику лікування інфекційних ускладнень на етапі спеціалізованої медичної допомоги.

Матеріали та методи. Проведено аналіз лікування 57 хворих з гнійно-запальними ускладненнями кінцівок після вогнепальних кульових поранень та мінно-вибухової травми. З них на лікуванні у відділенні кістково-гнійної хірургії перебували 34 (59,6%) військовослужбовці та 23 (40,4%) цивільних особи. Серед пацієнтів переважала мінно-вибухова травма у 44 (77,1%), а у 13 (22,9%) осіб відмічалися кульові поранення.

Результати дослідження. Виявлено, що причиною інфекційних ускладнень була тяжка травма, а в деяких випадках нераціональне як загальне, так і місцеве лікування на етапах евакуації. Терапія не була направлена в першу чергу на ліквідацію ознак травматичного шоку, анемії, виконання детоксикації організму. У більшості постраждалих не якісно і в недостатньому повному обсязі проводилася первинна хірургічна обробка ран, не була виконана репозиція і стабільна фіксація переломів. В результаті лікування 2 (3,5%) хворих з тяжкою мінно-вибуховою травмою нижніх кінцівок, тазу і хребта померли, 6 (10,5%) постраждалим виконано ампутацію кінцівок на рівні середньої третини стегна. Решта пацієнтів з першого дня госпіталізації отримувала комплексне лікування направлене на ліквідацію гнійно-запального процесу кінцівок. У 41 (71,9%) фіксація переломів виконана апаратами зовнішньої фіксації.

Abstract

The purpose of the study. To provide an analysis of the development of purulent-inflammatory complications in gunshot wounds and mine-explosive trauma and to develop tactics for the treatment of infectious complications at the stage of specialized medical care.

Materials and methods. An analysis of the treatment of 57 patients with purulent-inflammatory complications of the limbs after gunshot bullet wounds and mine-explosive trauma was conducted. Of them, 34 (59,6%) military personnel and 23 (40,4%) civilians were treated in the bone-purulent surgery department 44 (77,1%) of the patients had a mine-explosive injury, and 13 (22,9%) had bullet wounds.

Research results. It was revealed that the cause of infectious complications was severe trauma, and in some cases irrational both general and local treatment during the evacuation stages. The therapy was not aimed primarily at the elimination of signs of traumatic shock, anemia, and detoxification of the body. In most of the victims, the initial surgical treatment of wounds was performed poorly and insufficiently, repositioning and stable fixation of fractures was not performed. As a result of the treatment, 2 (3,5%) patients with severe mine-explosive injuries of the lower limbs, pelvis and spine died, 6 (10,5%) victims underwent limb amputation at the level of the middle third of the thigh. The rest of the patients from the first day of hospitalization received complex treatment aimed at eliminating the purulent-inflammatory process of the extremities. In 41 (71,9%) fractures were fixed with external fixation devices. After elimination of the inflammatory process, all patients were transferred to outpatient treatment in a military hospital or at their place of residence.

Усі хворі після ліквідації запального процесу переведені на амбулаторне лікування в військовий шпиталь або за місцем проживання.

Висновок. Сучасна бойова травма кінцівок в процесі лікування у 35% ускладнюється тяжкими гнійно-запальними процесами. По клінічному перебігу вогнепальні поранення суттєво відрізняються від мінно-вибухової травми. Одним із грізних інфекційних ускладнень є вогнепальний остеомієліт, перебіг якого виснажує організм і призводить до сепсису та смерті. Стабілізація переломів на фоні гнійно-запальних процесів повинна виконуватися апаратами зовнішньої фіксації.

Ключові слова: вогнепальні поранення, мінно-вибухова травма, вогнепальний остеомієліт, антибіотикотерапія, операція, апарати зовнішньої фіксації.

ВСТУП

В зв'язку з повномасштабною війною України з Російською федерацією зростає актуальність лікування гнійно-запальних процесів після вогнепальних переломів кісток та мінно-вибухових пошкоджень кінцівок як серед військових, так мирного населення.

В сучасних війнах пошкодження кінцівок домінують в структурі бойової патології і складають від 50 до 70% [2, 5]. З них 20% бойових травм кінцівок припадає на поранення суглобів. Усе це в подальшому може викликати розвиток гнійного артрити та остеомієліту [4]. Особливістю даної патології є значна ступінь інвалідності.

Висока кінетична енергія і певна балістика сучасної кулі на момент зіткнення з м'якими тканинами має тенденцію відхилятися від траєкторії руху і викликає пошкодження порівняні по тяжкості з осколковими пораненнями. Тому кульові поранення часто супроводжуються великими руйнуваннями м'яких тканин та кісток. В основі руйнівної дії вогнепального снаряду, швидкість польоту якого перевищує 300 м/с, лежить утворення тимчасової пульсуючої порожнини з зоною надлишкового тиску по периферії. Стінки ранового каналу представлені некротичними м'язами, які формують зону первинного травматичного некрозу. Ознаками нежиттєздатності м'яких тканин є зміни в забарвленні, відсутність кровотечі та скоротливості м'язів. Далі іде зона молекулярного потрясіння, яка простягається на декілька сантиметрів від стінок ранового каналу. Тканини в даній зоні страждають від впливу циклічних, пластичних деформацій, порушення мікроциркуляції і нервової трофіки. В подальшому такі зміни призводять до ішемічних некрозів [3].

При пошкодженні кістки сучасними швидкісними травмуючими снарядами діафіз руй-

Conclusion. Modern combat trauma of the limbs in the course of treatment is complicated by severe purulent-inflammatory processes in 35% of cases. According to the clinical course, gunshot wounds differ significantly from mine-explosive injuries. One of the formidable infectious complications is gunshot osteomyelitis, the course of which exhausts the body and leads to sepsis and death. Stabilization of fractures against the background of purulent-inflammatory processes should be performed with external fixation devices.

Keywords: gunshot wounds, mine-explosive trauma, gunshot osteomyelitis, antibiotic therapy, surgery, external fixation devices.

нується на протязі 5–7 см. Утворюються роздроблені переломи з великими і малими уламками та дефектами кісткової тканини. Відновлення кровообігу в області перелому відбувається повільно в середньому на протязі двох місяців. Консолідація вогнепального перелому настає через шість місяців, а в деяких випадках і пізніше.

В той же час між вогнепальними та міно-вибуховими пораненнями кінцівок є суттєва різниця. При мінно-вибухових ушкодженнях спостерігаються множинні та поєднані ураження декількох анатомічних областей з відривом сегментів кінцівок, переломами кісток, пошкодженнями магістральних судин та нервів. Основними вражаючими факторами боеприпасів вибухової дії є:

- повітряна та детонаційна хвиля;
- первинні та вторинні раннячі елементи;
- тиск вибухових газів;
- висока температура полум'я;
- продукти газової детонації;
- психоемоційний фактор.

Вражаюча дія повітряної ударної хвилі на організм складається з двох етапів – занурення тіла та його обтікання. Під час занурення людина відчуває загальний струс, що призводить до руйнування тканин, крововиливів. Обтікання перевищує тривалість етапу занурення в десятки разів і тому викликає більш значні деформації органів, тканин та тіла в загалі [1].

Важливу роль під час поранення відіграє психоемоційний шок. При несподіваному вибуху людина, не випробувавши виразної дії інших факторів, може стати тяжко ураженою. Доповненням до психоемоційного впливу стає больовий синдром, який в свою чергу призводить до травматичного шоку. Швидко розвивається травматична токсемія. Стрес і анемія обумовлюють зниження функції імунної системи, що в подальшому сприяє розвитку гнійно-запальних

процесів. У 35% поранених в кінцівки виникають інфекційні ускладнення – абсцеси, флегмони, гнійні запливи, ішемічні гангренни, артрити, вогнепальний остеомієліт.

Передумовою розвитку ранової інфекції може бути великий об'єм не життєздатних тканин в зоні молекулярного струсу, високе мікробне забруднення вогнепальної кістково-м'язової рани, порушення регіональної гемодинаміки, мікроциркуляції та нервової трофіки.

Одним із грізних інфекційних ускладнень є вогнепальний остеомієліт. Патогенетичні фактори, які сприяють розвитку остеомієліту поділяються на загальні та місцеві. До загальних відносяться анемія, гіповолемія, поліорганна недостатність, імунодефіцит. А до місцевих факторів належить концентрація та спектр ранової мікрофлори, некрози, порушення регіонального кровотоку.

Виникаюча хірургічна інфекція у хворих з бойовими ураженнями кінцівок має соціальну, медичну та загально біологічну значимість. Соціальна значимість обумовлена високим рівнем пошкоджень переважно у молодих військовослужбовців, які призводять до інвалідності та значних фінансових витрат на лікування. Медична значимість обумовлена зростанням кількості вогнепальних остеомієлітів, сепсису, високою частотою рецидивів гнійного процесу, необхідністю виконання повторних оперативних втручань, що виснажує хворого. Загально біологічна значимість проблеми обумовлена видовими змінами мікрофлори та підвищенням її антибіотико-резистентності. А тривалий перебіг запального процесу викликає зниження захисних сил в організмі.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дати аналіз розвитку гнійно-запальних ускладнень при вогнепальних пораненнях і мінно-вибуховій травмі та розробити тактику лікування інфекційних ускладнень на етапі спеціалізованої медичної допомоги.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З початку війни з Російською федерацією у відділенні кістково-гнійної хірургії 9 міської багатопрофільної клінічної лікарні м. Запоріжжя лікувалося 57 хворих з гнійно-запальними ускладненнями кінцівок після вогнепальних кульових поранень та мінно-вибухової травми.

З них перебувало 34 (59,6%) військовослужбовці та 23 (40,4%) цивільних особи. Серед госпіталізованих у відділення пацієнтів переважала мінно-вибухова травма у 44 (77,1%), а у 13 (22,9%) осіб відмічалися кульові поранення. Причиною інфекційних ускладнень була тяжка травма, а в деяких випадках неповноцінне

як загальне, так і місцеве лікування. У більшості постраждалих не була виконана репозиція і достатньо стабільна фіксація переломів.

При госпіталізації у відділення призначалися загальні та спеціальні методи обстеження, які включали в себе лабораторне дослідження крові та сечі, УЗД внутрішніх органів та судин кінцівок, рентгенографію, комп'ютерну томографію, МРТ. Вміст рани відправлявся на бактеріологічне дослідження та на чутливість мікрофлори до антибіотиків. В залежності від стану хворих, при підозрі на сепсис проводилося дослідження крові на стерильність.

Консервативне лікування починалося з емпіричної антибіотикотерапії препаратами широкого спектру дії. Після отримання результатів посіву призначалася цільова антибактеріальна терапія, з введенням масованих доз антибіотиків. Комплексна терапія включала в себе дезінтоксикаційну терапію, препарати які покращують мікроциркуляцію крові і підвищують імунітет.

Оперативне втручання складалося з некро та секвестректомії з подальшим укладанням в порожнину цементних бус з гентаміцином та ванкомицином. За показами виконувалися резекції кінців уламків або суглобових поверхонь, ампутації та реампутації. Для очищення гнійно-некротичних ран використовували ВАК-терапію з подальшим накладанням вторинних швів або виконанням аутодермопластики.

Стабілізація переломів здійснювалася апаратами зовнішньої фіксації (спицевим Ілізарова, стрижневим та комбінованим спице-стрижневим). Позаосередковий остеосинтез найбільш показаний при вогнепальних остеомієлітах, гнійних артритих, багато уламкових переломах та пошкодженнях кісток, ускладнених дефектами м'яких тканин. Основною перевагою апаратів зовнішньої фіксації є мала травматичність методу, висока стабільність фіксації уламків, можливість керування положенням фрагментів, рання активізація поранених, що сприяє швидкому відновленню регіонального кровообігу, а також сприяє вільному доступу до ран. Інтрамедулярний або накісний остеосинтез можливо використовувати при вогнепальних пораненнях за умов задовільного загального стану та після неускладненого загоєння ран. Якщо не дотримуватися таких умов як правило виникають гнійно-запальні ускладнення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті лікування у відділенні кістково-гнійної хірургії 57 поранених 2 (3,5%) хворих з тяжкою мінно-вибуховою травмою нижніх кінцівок, тазу і хребта померли, 6 (10,5%) постраждалим виконано ампутацію кінцівок на рівні середньої третини стегна. Решта пацієнтів

з першого дня госпіталізації отримувала комплексне лікування направлене на ліквідацію інфекційного процесу кінцівок. У 41 (71,9%) фіксація переломів виконана апаратами зовнішньої фіксації. Усі хворі після ліквідації запального процесу переведені на амбулаторне лікування в військовий шпиталь та за місцем проживання. Клінічний приклад. Військовослужбовець 44 років під час бойових дій отримав вогнепальний перелом верхньої третини лівого плеча з дефектом м'яких тканин верхньої кінцівки (рис. 1, рис. 2).

Після декількох операцій по видаленню не життєздатних тканин у військовому шпиталі виконано накісний остеосинтез пластиною пере-

лому плечової кістки (рис. 3).

В зв'язку з нестабільністю фіксації пластиною післяопераційний період ускладнився запальним процесом, утворилася нориця в проекції післяопераційного рубця (рис. 4).

У відділенні кістково-гнійної хірургії виконана операція, видалена пластина та не життєздатні тканини (рис. 5а, рис. 5б).

Перелом зафіксовано стрижневим апаратом (рис. 6).

В процесі лікування дренажна трубка видалена, рана загоїлася, хворий виписаний з відділення для подальшого лікування у військовому шпиталі.



Рис. 1. Вогнепальний перелом верхньої третини лівого плеча



Рис. 2. Дефект м'яких тканин лівого плеча після вогнепального поранення



Рис. 3. Накісний остеосинтез плечової кістки пластиною



Рис. 4. Нориця в області післяопераційного рубця



Рис. 5а. Видалення накісної пластини

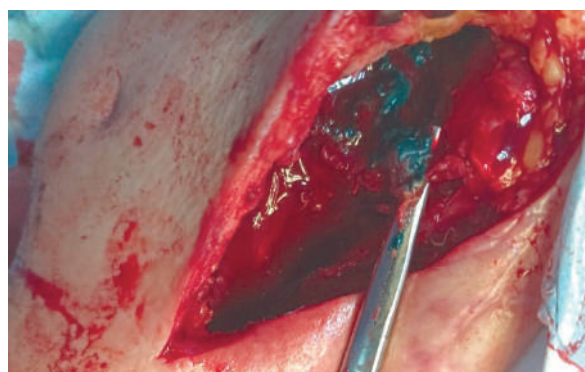


Рис. 6б. Некректомія м'яких тканин



Рис. 6. Остеосинтез перелому лівої плечової кістки стрижневим апаратом

ВИСНОВКИ

1. Сучасна бойова травма кінцівок в процесі лікування у 35% ускладнюється важкими гнійно-запальними процесами.
2. По клінічному перебігу вогнепальні поранення суттєво відрізняються від мінно-вибухової травми.
3. Одним із грізних інфекційних ускладнень

є вогнепальний остеомієліт, перебіг якого виснажує організм і призводить до сепсису або смерті.

4. Хірургічна інфекція у хворих з бойовими ураженнями кінцівок має соціальну, медичну, та загально біологічну значимість.

5. Стабілізація переломів на фоні гнійно-запальних процесів повинна виконуватися апаратами зовнішньої фіксації.

REFERENCES

1. Galushka A.M., Podolyan Yu.V., Shvets A.V., Horshkov O.O. Peculiarities of combat trauma accompanied by barotrauma in servicemen – participants in hostilities. *Military medicine of Ukraine*. 2019; (19) 3: 56–66.
2. Guryev S.O., Tanasienko P.V., Guseletova N.V., Mostypan O.O. Analysis of medical and sanitary consequences of military operations during modern counter-terrorist operations. *Emergency medicine from science to practice*. 2014; 4: 3–8.
3. I. Trutyak, I. Haida, I. Bohdan [etc.] Peculiarities of modern combat surgical trauma. *Medical sciences*. 2015; (XLI): 109–116.
4. Trutyak, I. M. Haida, I. S. Bohdan, and others. Treatment of combat surgical trauma at III and IV levels of medical care. XXIII Congress of Surgeons of Ukraine: Theses add. K., 2015: pp. 30–31.
5. Chandrasekhar S. S. The assessment of balance and dizziness in the TBI patient. *Neurorehabilitation*. 2013; (32) 3: 445–454.

Стаття надійшла до редакції 31.05.2022

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



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

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

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

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



ISSN 2072-9367



9 772072 936006 03 >