ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

The Journal of V. N. Karazin
Kharkiv National University

Series **Medicine**

Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
серія

МЕДИЦИНА

39'2020

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University

Series «MEDICINE»
Issue 39

Since 2000

Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Серія «МЕДИЦИНА»
Випуск 39

Започаткована 2000 р.

KHARKIV
2020

Journal contains articles about topical issues of modern experimental and clinical medicine.
Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol №13 from 08.26.2020).

Вісник містить статті, про актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної медицини.
Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 13 від 26.08.2020).

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: *I. V. Belozorov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU
Deputy Editor-in-Chief: *T. I. Liadova*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU,
O. I. Tsivenko , MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

J. Alpert, MD, PhD, Prof., University of Arizona (USA)

A. Aubert, MD, PhD, Prof., KU Leuven (Belgium)
Yu.V. Avdosyev, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»
O. M. Fedota, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

M.G. Grishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Hutten, PhD, Prof., Graz University of Technology (Austria)
I. G. Kupnovytska, MD, PhD, Prof., IFNMU
I. V. Linsky, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

O. V. Martynenko, PhD, Dr.Sci., Prof., V. N. Karazin KhNU
T. S. Mishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

Ye. Ya. Nikolenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Pastor, MD, PhD, Prof., University of Barcelona (Spain)
M. M. Popov, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU
P. I. Poteiko, MD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU

O. S. Protsenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

G. Raimondi, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy)
V. M. Sokrut, MD, PhD, Prof., DonNMU
A. Wolfgang, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)
I. A. Zupanets, MD, PhD, Prof., NUPh

Executive Secretary: *M. S. Matvieienko*, Assistant

Editorial address:

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody Square, 6,
V. N. Karazin Kharkiv National University,
School of Medicine,
tel./fax (057) 702-04-55, tel. 707-54-50,
E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Articles were internal and external reviewed.
Certificate about the state registration:
KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015
The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties 222 Medicine.
MES Ukraine Order № 886 of 02.07.2020

© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2020.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор: *І. В. Белозьоров,* д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
Заступник головного редактора: *Т. І. Лядова*, д.мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна,
О. І. Цівенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Дж. Альперт, д. мед.н., проф., Аризонский університет (США)
А. Ауберт, д. мед.н., проф., КУ Лейвен (Бельгія)
Ю. В. Авдосьєв, д.мед.н., проф., ДУ «ІЗНХ імені В. Т. Зайцева НАМНУ»

О. М. Федота, д.біол.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
М. Г. Грищенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
Г. Хуттен, д. техн.н., проф., Технічний університет Грац (Австрія)
І. Г. Купновицька, д. мед.н., проф., ІФНМУ
І. В. Лінський, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
О. В. Мартиненко, д.мат.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
*Т. С. Міщенко***,** д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
Є. Я. Ніколенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
Х. Пастор, д. мед.н., проф., Університет Барселони (Іспанія)
М. М. Попов, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна
П. І. Потейко, к. мед.н., доцент, ХНУ імені В. Н. Каразіна
О. С. Проценко, д. мед.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна
Ж. Раймонди, д. мед.н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія)
В. М. Сокрут, д. мед.н., проф., ДонНМУ
А. Вольфганг, д. мед.н., проф., Университет Виттен-Хердеке (Німеччина)
І. А. Зупанець, д. мед.н., проф., НФаУ

Відповідальний секретар: *М. С. Матвєєнко,* асистент

Адреса редакційної колегії:

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,
Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,
тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,
E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.
Свідоцтво про державну реєстрацію:
КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015
Наукове фахове видання України, категорії «Б», галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222 Медицина.
Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2020.

CONTENTS ЗМІСТ

Fundamental researches	**Фундаментальні дослідження**	
Zolochevsky O. O., Martynenko O. V. NEUROMECHANICAL CHARACTERIZATION OF BRAIN DAMAGE IN RESPONSE TO HEAD IMPACT AND PATHOLOGICAL CHANGES	***Золочевський О. О., Мартиненко О. В.*** НЕЙРОМЕХАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОШКОДЖЕННЯ МОЗКУ У ЗВ'ЯЗКУ З ТРАВМОЮ ГОЛОВИ ТА ПАТОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ	5
Clinical researches	**Клінічні дослідження**	
Grishchenko O. V., Mamedova S. ANALYSIS OF FREQUENCY AND STRUCTURE OF INDICATIONS TO CESAREAN SECTION BY M.S. ROBSON CRITERIA	***Грищенко О. В., Мамедова С.*** АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ТА СТРУКТУРА ПОКАЗАНЬ ДО КЕСАРЕВА РОЗТИНУ ЗА КРИТЕРІЯМИ M.S. ROBSON	26
Khvorostov Ye.D., Tsivenko A. I., Dushyk L. N., Cherkova N. V., Skalozub T. Ye. PUNCTURE METHODS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH FLUID FORMATIONS OF THE PANCREAS AND LIVER	***Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Душик Л. М., Черкова Н. В., Скалозуб Т .Є.*** ПУНКЦІЙНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІДИННИМИ УТВОРЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕЧІНКИ	32
Khvorostov Ye. D., Tsivenko O. I., Zakharchenko Yu. B., Bychkov S. O., Hrynov R. M. MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS COMPLICATED BY OBSTRUCTIVE JAUNDICE	***Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Захарченко Ю. Б., Бичков С. О., Гриньов Р. М.*** МІНІІНВАЗИВНІ ВТРУЧАННЯ В ЕТАПНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ, ЩО УСКЛАДНЕНА МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ	40
Klimova E. M., Drozdova L. A., Lavinskaya E. V., Kudrevich A. N. POLYMORPHISM OF CLINICAL PHENOTYPES AND HETEROGENEITY OF AUTOIMMUNE TARGETS OF MYASTHENIA GRAVIS	***Клімова О. М., Дроздова Л. А., Лавінська О. В., Кудревич О. М.*** ПОЛІМОРФІЗМ КЛІНІЧНИХ ФЕНОТИПІВ І ГЕТЕРОГЕННІСТЬ АВТОІМУННИХ МІШЕНЕЙ МІАСТЕНІЇ	49
Kuznetsov O. G. THE IMMUNE SYSTEM AND THE NATURE OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS (SARK) WITH MODERATE AND SEVERE	***Кузнецов О. Г.*** СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ З СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ТА ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ	60
Pavlova Daiana Y., Brynza Mariia S. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ATRIAL FLUTTER BEFORE RADIOFREQUENCY ABLATION	***Павлова Д. Ю., Бринза М. С.*** КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ	69
Reznichenko O. G., Gridnieva S. V., Martynenko M. V. CHARACTERISTIC OF ACUTE ILLNESS OF HIGHER EDUCATION STUDENTS	***Резніченко О. Г., Гріднєва С. В., Мартиненко М. В.*** ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ	77

Rotar O., Sydorchuk R., Rotar V., Railianu S., Hrama O. INTESTINAL OXYGEN EXCHANGE AT CONDITION OF ANEMIA	***Ротар О. В., Сидорчук Р. І., Ротар В. І., Райляну С. І. Грама О. В.*** СТАН КИСНЕВОГО ОБМІНУ В КИШЕЧНИКУ В УМОВАХ НОРМОВОЛЕМІЧНОЇ АНЕМІЇ	84
Shtrakh K., Rak L., Shevchenko N., Odigbo Shalom EXERCISE TOLERANCE AND PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH MOST COMMON CARDIOVASCULAR DISEASES	***Штрах К., Рак Л., Шевченко Н., Одігбо Шалом*** ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ І ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ У ДІТЕЙ З НАЙПОШИРЕНІШИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ	90
Zotova A. B., Zubova Y. O., Sherstiuk L. L., Khramova T. O., Nakonechna S. A. PATHOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF LIVER OF FETUSES AND NEWBORNS BORN IN CONDITIONS OF HYPERTENSIVE DISEASE IN THE MOTHER	***Зотова А. Б., Зубова Є. О., Шерстюк Л. Л., Храмова Т. О., Наконечна С. А.*** ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ ВИНОШЕНИХ В УМОВАХ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У МАТЕРІ	98
Clinical case	**Клінічний випадок**	
Popov M. M., Ognivenko O. V., Lisovets O. V., Sorokina O. G., Olenych V. B. PARAGANGLIOMA OF THE NASAL CAVITY. CASE REPORT	***Попов М. М., Огнівенко О. В., Лісовець О. В., Сорокіна О. Г, Оленич В. Б.*** ПАРАГАНГЛІОМА ПОРОЖНИНИ НОСА. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	106
Uvarova K. H. ARTHRITIS AS A MANIFESTATION OF INFECTIVE ENDOCARDITIS	***Уварова К. Г.*** АРТРИТ ЯК МАНІФЕСТАЦІЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ	111
Review	**Огляд**	
Liadova Tetiana, Popov Mykola, Dorosh Diana MELATONIN: CLINICAL PROSPECTS IN IMMUNOLOGY	***Лядова Т. І., Попов М. М., Дорош Д. М.*** МЕЛАТОНІН: КЛІНІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ В ІМУНОЛОГІЇ	117
Tykhonova T., Barabash N., Soldatenko I. DIFFERENTIATION OF HYPOGLYCEMIC STATES ACCORDING TO THEIR HETEROGENEITY (review and personal observation)	***Тихонова Т., Барабаш Н., Солдатенко І.*** ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ СТАНІВ З УРАХУВАННЯМ ЇХ ГЕТЕРОГЕННОСТІ (огляд літератури та власне спостереження)	127

Fundamental researches

UDC: 617.3:57.089.67:539.3 DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-01

NEUROMECHANICAL CHARACTERIZATION OF BRAIN DAMAGE IN RESPONSE TO HEAD IMPACT AND PATHOLOGICAL CHANGES

Zolochevsky O. O., Martynenko O. V.

Traumatic injuries to the central nervous system (brain and spinal cord) have received special attention because of their devastating socio-economical cost. Functional and morphological damage of brain is the most intricate phenomenon in the body. It is the major cause of disability and death. The paper involves constitutive modeling and computational investigations towards an understanding the mechanical and functional failure of brain due to the traumatic (head impact) and pathological (brain tumor) events within the framework of continuum damage mechanics of brain. Development of brain damage has been analyzed at the organ scale with the whole brain, tissue scale with white and gray tissue, and cellular scale with an individual neuron. The mechanisms of neurodamage growth have been specified in response to head impact and brain tumor. Swelling due to electrical activity of nervous cells under electrophysiological impairments, and elastoplastic deformation and creep under mechanical loading of the brain have been analyzed. The constitutive laws of neuromechanical behavior at large strains have been developed, and tension-compression asymmetry, as well as, initial anisotropy of brain tissue was taken into account. Implementation details of the integrated neuromechanical constitutive model including the Hodgkin-Huxley model for voltage into ABAQUS, ANSYS and in-house developed software have been considered in a form of the computer-based structural modeling tools for analyzing stress distributions over time in healthy and diseased brains, for neurodamage analysis and for lifetime predictions of diseased brains. The outcome of this analysis will be how the neuromechanical simulations applied to the head impact and brain tumor therapies may assist medical specialists with their decisions during planning and application of medical surgeries.

KEY WORDS: brain damage, neuromechanics, head impact, brain tumor, modeling, simulation

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zolochevsky Alexander, D. Sc., Head of Laboratory, Research and Industrial Center «Polytech», 14, O. Yarosha st., Kharkiv, Ukraine, 61145, e-mail: zolochevsky55@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6632-4292

Martynenko Alexander, D. Sc., Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0609-2220

INTRODUCTION

The functional state of the central nervous system (brain and spinal cord) is strongly dependent on adequate delivery of the main substrates, such as glucose and oxygen cerebral blood flow [1]. The decrease of these main substrates below a certain threshold for certain period of time may initiate destruction of the structural integrity of the brain. The upper level was termed as the flow threshold for failure of neuronal function while the lower level as the flow threshold for brain damage [1]. Thus, analysis to define the failure of neuronal function (total brain failure) requires the consideration of the damage accumulation in brain. In this way, determination of the flow threshold leads to the identification of the functional and morphological damage [1]. Studies to establish the threshold for the function of the whole brain are related to the consideration of the functional damage, as in the case of the traumatic brain injury. Traumatic brain injury results from a transfer of mechanical energy into the brain from traumatic events, such as head impact, rapid acceleration and deceleration in car accidents, or an explosive blast [2]. Morphological damage occurs when the consideration of the brain dysfunction exhibits the time dependence of process, as in the case pathological events due to brain tumor. As known [3], brain cancer is a very serious and dangerous disease because of their devastating socio-economical cost.

The structural irreversible changes may be

© *Zolochevsky O. O., Martynenko O. V., 2020*

found in the brain as the indicators of the functional and morphological damage. So, one of the main functions of tau proteins is to regulate the neuronal stability [4]. However, after head impact it is possible to see (Fig. 1) damage in a form of the aggregation of misfolded tau proteins around small blood vessels in the brain. The evolution of this damage over time is shown in Fig. 2 a, b, c and d. Damage initiates through the focal accumulation of tau protein tangles at the depth of cerebral sulci (Fig. 1 a) [4], and then misfolded tau proteins propagate to the closely surrounding cortex (Fig. 1 b). In the following stage (Fig. 1 c) protein misfolding is broadly spreads across the brain. Finally (Fig. 1 d), tau pathology affects the entire cerebral cortex and triggers brain atrophy, and total brain fracture occurs [4].

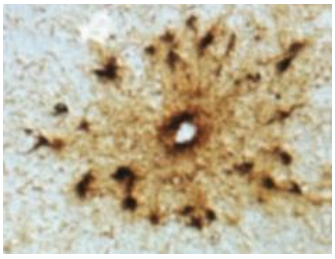
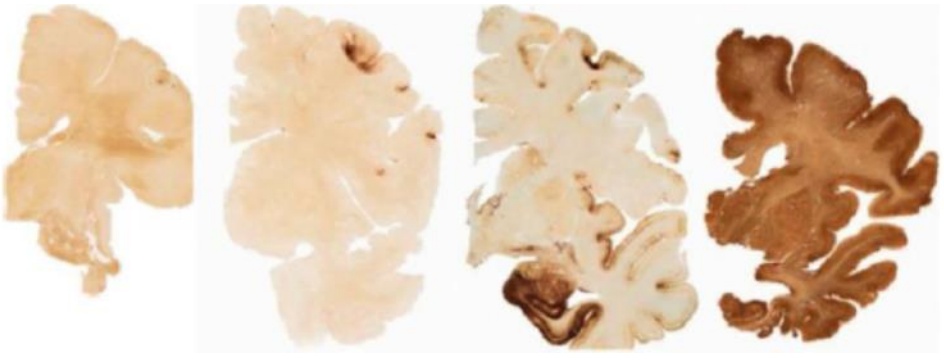


Fig. 1. Focal perivascular epicenter of neurofibrillary tangles in the frontal neocortex of post-mortem brain affected by chronic traumatic encephalopathy [4]

Fourier transform infrared (FTIR) spectra of RNA isolated from tumor brain (glioma) and DNA isolated from low-dose gamma-irradiated epididymis cells of rats from the Chernobyl accident zone have been investigated in [5]. Observed changes in the FTIR spectra represent the damage in the primary, secondary and tertiary structure of nucleic acid.

The importance of such discipline as biomechanics is well recognized as a foundation for further experimental and theoretical studies of bone [6, 7] and heart [8]. At present, biomechanics of the brain combined with neurophysiology (neuromechanics) is very multidisciplinary research area with a broad range of techniques, ranging from traditional mechanical engineering techniques (mechanical testing, constitutive, mathematical, and computational modeling) to emerging imaging technique (magnetic resonance elastography) and biological (biophysical) techniques (atomic force microscopy, cellular patch clamp biophysics, and electrophysiology) [9]. However, during many years the brain had been largely neglected by biomechanics [10]. The first studies of the mechanical properties of the brain in the late 1960s were motivated by the increasing number of traumatic brain injuries resulting from the car accidents. The first finite element models of the brain appeared in the early 1980s [11].



a **b** **c** **d**

Fig. 2. Four characteristic stages of chronic traumatic encephalopathy ranging from focal pathology in initial stages (a, b, and c) to widespread inclusions and neurites in final stage (d) [4]

The human brain is a complex structure (Fig. 3) made up gray matter, white matter, blood vessels, membranes, fissures and voids surrounded by, or filled with, cerebrospinal fluid [12-14]. In other words, brain tissue is highly heterogeneous, and, as mentioned above, it includes white and gray matter. Gray matter regions contain mainly neurons, and white matter regions contain mainly axons. Axons are the protrusions of neurons, and they carry electrophysiological and chemical signals through the brain.

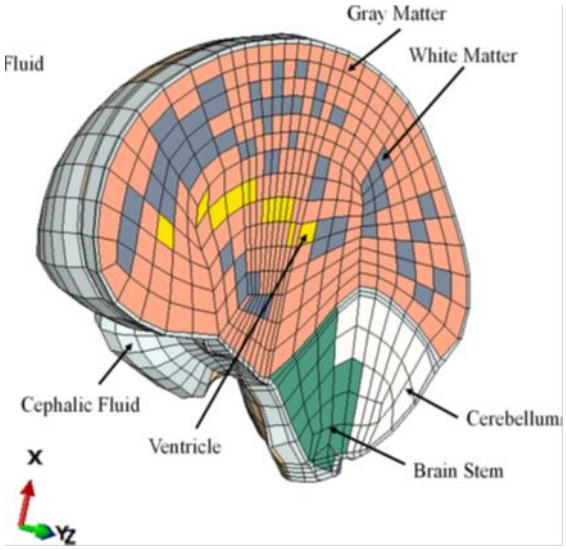


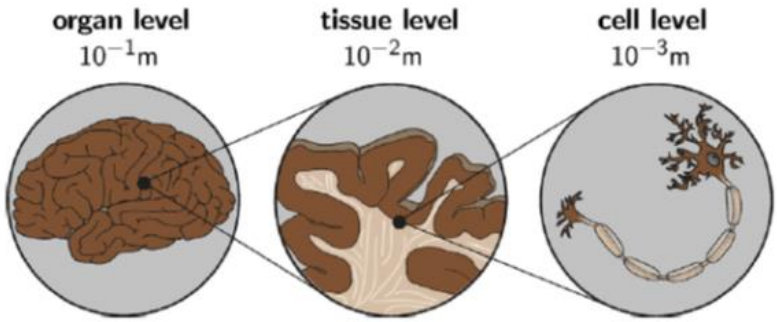
Fig. 3. A three-dimensional finite element model of the brain [12, 13]

At present, modeling in brain neuromechanics has been developed on the organ scale with the whole brain (Fig. 4a), tissue scale with white and gray tissue (Fig. 4b), and cellular scale with an individual neuron (Fig. 4c) [15].

Most of the studies in brain neuromechanics are mainly focused on the brain response due to traumatic brain injury caused by head impact [16]. Starting since the model of Mendis [17], researchers are trying to employ nonlinear viscoelastic properties of brain at large strains. Differences in brain response due to frontal and lateral impacts were investigated in [18]. It was shown that shear stress in the brain was much higher in a lateral impact in comparison with a frontal impact. Finite element analyses with a human head/brain model are given in [19] using the LS-DYNA software and constitutive model of brain parenchyma taking account of strain rate dependency with initial anisotropy. In the following [20], the characteristic features in the unloading process of brain were introduced additionally into brain injury prediction. A geometrically detailed finite element head/brain model was proposed in [21]. These brain features considered in [21] are important to predict specific injuries such as brain contusions.

The studies in [22] were conducted using a well-known nonlinear explicit dynamics finite element code LS-DYNA. In this way, four approaches for modeling the brain–skull interface were applied. Hence, the following brain–skull interface models were used, such as, direct representation of the brain meninges and cerebrospinal fluid, outer brain surface rigidly attached to the skull, frictionless sliding contact, and a layer of spring-type cohesive elements between the brain and skull. Also, four constitutive models for the brain tissue in the numerical simulations were considered, such as, neo-Hookean hyperviscoelastic, Ogden hyperviscoelastic, Mooney-Rivlin hyper-viscoelastic and linear viscoelastic models. The obtained results show that accurate prediction of risk of brain injury may require representation of the meninges and cerebrospinal fluid in the modeling, as well as, application of hyperviscoelastic (preferably Ogden-type) model for the brain. A wrong targeted mechanism may be selected to predict the risk of sustaining brain injuries upon impacts [11, 23]. Then, the model predictions may not represent the

true responses of the brain. Thus, researchers must utilize high-quality brain models and have complete understanding of the underlying injury mechanisms [11, 23].



(a) (b) (c)

Fig. 4. Multiscale model of the human brain: organ level (a), gray and white matter tissue level (b) and cell (neuron) level (c) [15]

The cerebrospinal fluid is one of the most challenging features to represent correctly in a finite element model of the brain and head. Currently, researchers often employ a solid element, Lagrangian mesh representation of the cerebrospinal fluid, sometimes achieving fluid-like responses through manipulation of material properties in modeling injuries [24]. The approach given in [24] presents combination of a hybrid smoothed particle hydrodynamics and finite element model. However, limitations of this framework make further study necessary in investigating the accuracy and effectiveness of this approach. A comprehensive review of the numerical methods implemented in 16 brain finite element models during impact was performed in [25]. A mechanics-based brain damage framework developed in [26] has been able to correlate chronic traumatic encephalopathy pathology in deceased National Football League players (USA) to the damage nucleation, growth and coalescence mechanisms within the brain tissue.

Computational neuromechanical models may find also applications in modeling the development of structural diseases of the brain, for example, for computer simulation of brain deformation affected by tumor [27]. Such application for neurosurgical simulation and brain image registration was considered in detail in [28]. Computation of the brain shift in response to tumor growth was done. Hence, two constitutive models for the brain were considered, such as, neo–Hookean hyperviscoelastic and Ogden hyperviscoelastic models. Recent review [29] presents experience accumulated during 23 years for analyses of surgical simulation problems that involve large deformations, nonlinear brain properties and nonlinear boundary conditions. However, accurate computations of the displacement field only are given in [27–29]. Precise stress computation is not considered here. Additionally, the computational results are available to an operating surgeon in less than 40 s. The computational monitoring in real time is important, but the long-term deformations of healthy and diseased brains were not analyzed in [27–29].

Simulation of a promising treatment approach for brain related to the long-lasting drug infusion process was considered in [30–36]. This problem is well known as convection-enhanced drug delivery. In this way, drug infusion processes in brain tumor therapies were analyzed. The fluid phase of brain tissue was taken into account by using a biphasic constitutive model. Various constitutive relations of poroelasticity and poroviscoelasticity were developed. Transport of therapeutic agent in the brain was studied. Again, the long-term deformations of diseased brains, as well as, the evolution of stresses were not considered here.

Although the short-term biomechanical behavior of diseased brains after infusion of a therapeutic agent into brain is impressive, the long-term characteristic features of brain after

drug delivery are still unknown. The finite element investigations related to the lifetime prediction studies after such treatment have not been published so far.

Biomechanical behavior of healthy and diseased brains can be associated with the several load and time dependent phenomena, such as, elastoplastic deformation, creep deformation, swelling and damage growth. These phenomena can be investigated experimentally in healthy and diseased brains.

MATERIALS AND METHODS

Stress-Strain Diagrams. Mechanically, the brain tissue behaves identically to any other soft material in that it undergoes large deformation when subject to an external load. Mechanical properties of brain are studied on the samples in basic experiments, such as, compression, tension, shear and indentation.

The Young's modulus and Poisson ratio of white matter are [37] E = 350 Pa and ν = 0.35, respectively. These values were obtained from experimental results for compression test on the calves brain specimens. Indentation tests of bovine brain tissue revealed that white matter is approximately one-third stiffer than gray matter [38], i.e., E = 1.895 kPa for white matter and E = 1.389 kPa for gray matter.

Stress-strain diagrams for swine brain tissue in tension and compression [39] are given in Fig. 5 a, b for the two values of the strain rate. The specimens used in the experiments consisted of the white matter and grey matter. The measurement results indicate that brain tissue properties in tension are very different to those in compression. Furthermore, stresses are significantly higher in compression than in tension, i. e., brain tissue is stiffer in compression than in tension. Also, comparison of the experimental data with the Ogden-type model predictions has been shown in Fig. 5 a, b. Therefore, such model can be applied to finite element computations using ABAQUS, which contains built-in commands to model Ogden-type hyperelasticity.

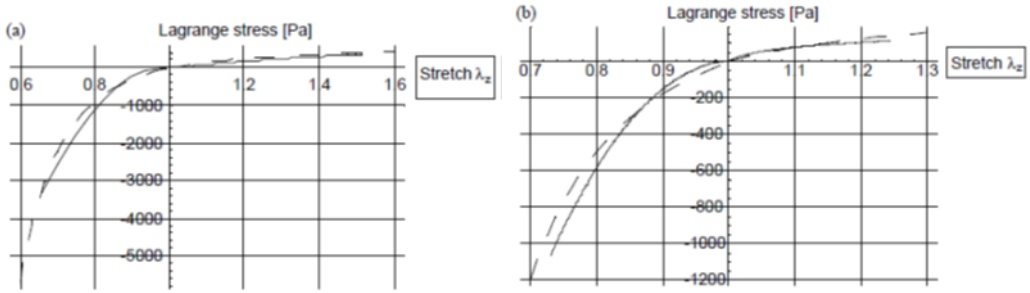


Fig. 5. Experimental (solid line) versus theoretical (dashed line) stress-strain curves for brain tissue in tension and compression at strain rates: $0.64\,s^{-1}$ (a) and $0.64\times10^{-2}\,s^{-1}$ (b) [39]

The results given in Fig. 6 are obtained for porcine brain tissue tested in simple shear experiments [40]. Tests include loading, unloading and further loading in the opposite direction. It is clear (Fig. 6) that total strain in the brain tissue includes linear elastic part, nonlinear elastic part and plastic (permanent) part.

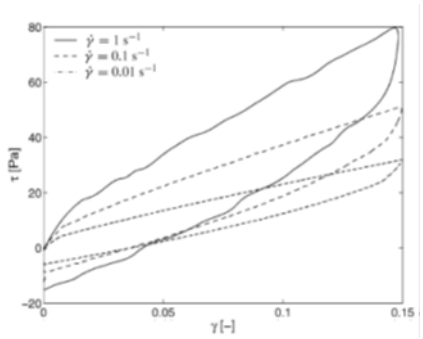
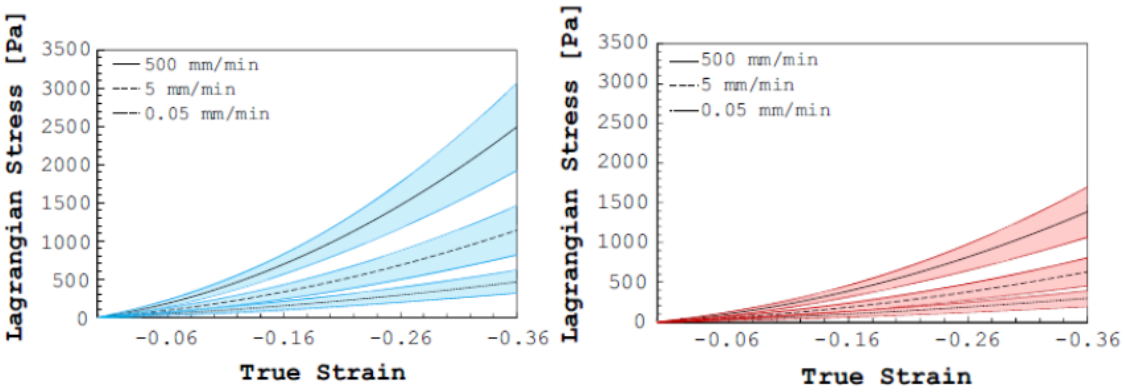


Fig. 6. Stress–strain response of brain tissue obtained during constant shear rate experiments at three different constant values of shear rates [40]

Figure 7 a, b illustrates that human brain tissue in the field of large strains, studied experimentally in [41], not only stiffens with increasing strain, but also with increasing strain rate, as well as, that white matter is stiffer than gray matter. This conclusion coincides with one given in [14]. Also, the brain tissue had been shown to deviate from linearity at strains greater than 0.3 %. Same remark was given in [10].

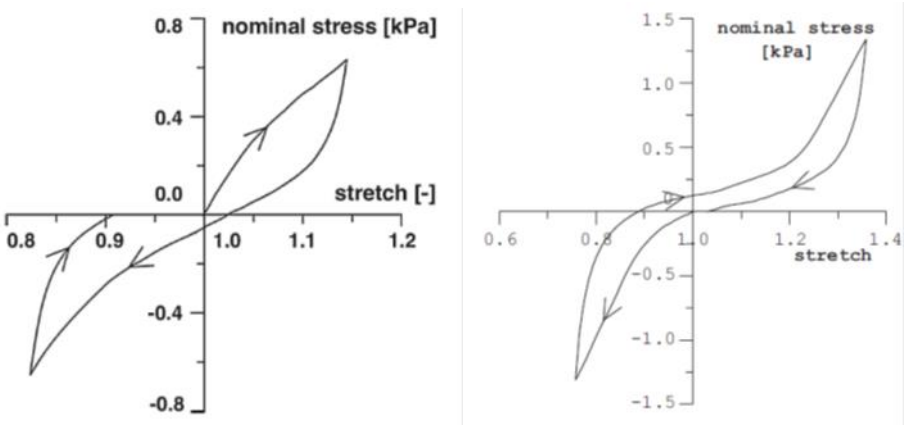
Using tension-compression and compression-tension tests it was found [42] that the human white matter is stiffer during loading than during unloading (Fig. 8 a, b). Additionally, white matter shows different behavior in tension and compression, and permanent (plastic) strain occurs in the process of deformation. Also, brain deforms similarly to filled rubber, and demonstrates Mullins effect and hysteresis under cyclic loading [42]. Brain deformation found during cyclic loading can be described by the Ogden-type model as well. The stiffness of axonal fibers is about 10 times higher than the brain matrix stiffness at 50 % stretch.

The comparison of the experimental data in tension and compression (Figs. 5 and 8) shows the effect of the kind of stress state on the processes of deformation of the brain tissue. Thus, it is possible to conclude that the brain tissue belongs to the broad class of the materials with different behavior under tensile and compressive loading types [43–48].



a **b**

Fig. 7. Compression tests on human grey (a) and white matter (b) at three different constant values of strain rates, height of cylindrical specimens is 7 mm [41]



a **b**

Fig. 8. Nominal stress versus uniaxial stretch response of tension-compression test (a) and compression- tension test (b) performed on prismatic specimens of human white matter [42]. Arrows indicate the loading direction

As mechanical properties of brain tissue are becoming more accurately characterized, the pronounced anisotropy (rather as transverse isotropy) of white matter becomes

more apparent due to its oriented axonal tracts [49–55], while grey matter has been observed to be isotropic [55]. Thus, according to the experimental data given in [49–55] white matter belongs to the initially anisotropic materials with different behavior in tension and compression [56–62]. On the other hand, no influence of anisotropic nerve fiber distribution on the mechanical response of the brain tissue in shear, compression and tension was found in [63]. The general conclusion given in [63] is that the human brain tissue is nearly isotropic.

Brain Creep. The most of the in vitro tests used in creep analysis of brain are compression creep tests, and stress relaxation tests in compression and shear [64]. The first in vitro brain creep tests were performed on mouse brain samples under compressive loading type [65]. The creep curves have two distinct regimes (primary and secondary) by analogy with the engineering materials (steels, cast irons, light alloys) at high temperatures. In the following, creep tests in compression, and stress relaxation tests in compression were performed on human and monkey brain [66]. The stress exponent in the Norton law was found to be one, and the creep strains in brain were small.

Stress relaxation after compression in the field of large strains was studied experimentally in [41] on human white matter and gray matter. These experimental results are given in Fig. 9 a, b. Stress relaxation tests in [67] were performed after compression and shear on the specimens taken in four regions of human brain. The further research obtained on the ten tested human brain slices has been discussed in [68].

Brain tissue demonstrates different stress relaxation response after tension and compression [54, 69–71], and, therefore, it represents the broad class of the materials with different creep behavior under tensile and compressive loading types [72–79].

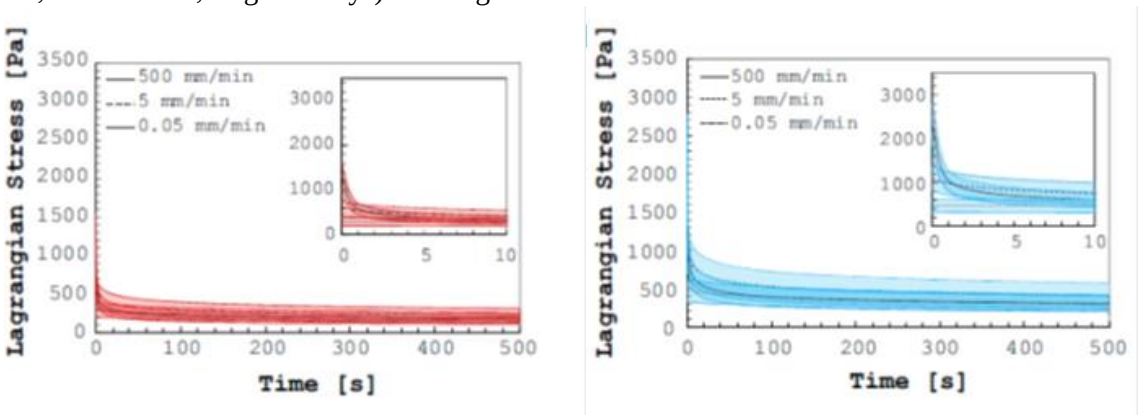


Fig. 9. Stress relaxation tests on human grey (a) and white matter (b) at three different constant values of strain rates, height of cylindrical specimens is 7 mm [41]

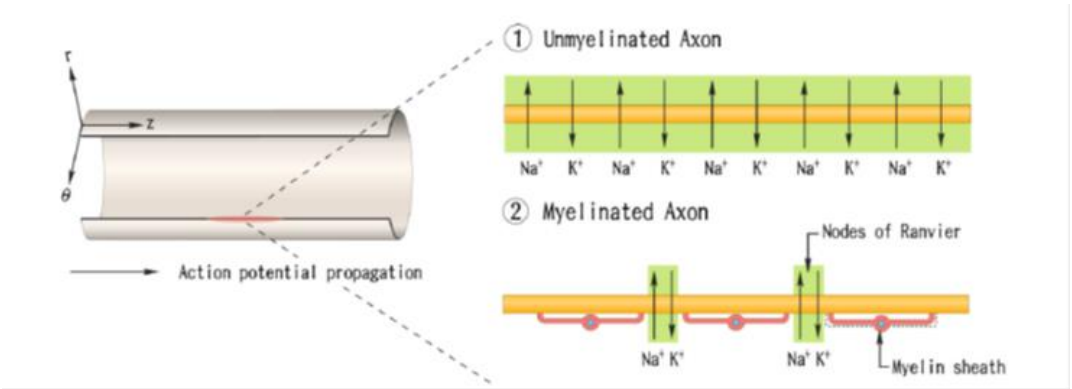
Brain Swelling. Brain swelling, or edema, occurs when there is an abnormal accumulation of water within the brain tissue [80, 81]. Edema is a significant cause of morbidity and death [82]. Therefore, current medical strategies aim to reduce brain swelling in order to maintain blood supply and retain cerebral metabolism [83]. As known [84–88], swelling is a characteristic feature of many materials with defects of the microstructure. The water transport in the brain, as well as, transport of therapeutic agent in the brain with tumor can be described under assumption of Fickian diffusion [89–92] or non-Fickian diffusion [93].

Experiments on rat brain slices were performed by Elkin et al. [94], and the volume of the slices was measured when brain swelling occurred. The value of this volume change was found to be about 75 %. It was proposed [94] that brain tissue swelling observed experimentally is caused by fluid moved from the ionic solution into the porous medium, i. e., by an accumulation of non-permeating (electrically) neutral solutes within the tissue.

However, in the experiments of Elkin et al. [94] brain swelling evolved over several

hours. This suggests that brain swelling under study is maybe related to the biological processes that determine the swelling rate, such as, the fixed negative charges in the brain due to macromolecules (proteoglycans and DNA) rather than physical processes, such as, the rate of movement of water [95, 96].

Below brain swelling will be considered from the neuromechanical point of view. For this purpose, we start from the classical work by Hodgkin and Huxley [97] used the voltage-clamp technique to investigate the mechanisms for conduction of the nerve impulse and generation of the action potential in the squid giant axon. In this way, they developed their model known as Hodgkin-Huxley model [97]. Action potential generation was caused by the unequal distribution of ions, particularly K^+, Na^+ and Cl^-, across the single axon. It was found [97] that axon has a threshold for the initialization of the action potential of about −45 to −55 mV. The geometry of the axon can be modeled as a cylinder (Fig. 10a) with a thin wall representing the axon membrane with a constant thickness. The Hodgkin-Huxley model was used to calculate the changes of voltage field during an electrophysiological pulse for unmyelinated axons and the Nodes of Ranvier of myelinated axons (Fig. 10b) [98].



a **b**

Fig. 10. Representation of the axon in a local cylindrical coordinate system (a) with two scenarios for consideration (b): unmyelinated axons (1) and myelinated axons (2) [98]

Initially, swelling of cell membranes associated with action potential was measured for squid giant axons [99–101] and HEK293 cells [102, 103]. Then swelling of biological membranes has been observed experimentally in many neuronal and non-neuronal cells [104]. The review of these investigations can be found in [105].

Brain Damage. The neurodamage in brain is a naturally occurring event that appears at the reference state, at least, in a form of voids and fissures. In general, defects of brain microstructure can be classified as point, linear, planar (interfacial) and volume defects. In this regard, there are four distinct varieties of neurodamage in brain, respectively. These types of brain damage are distinguished by their morphology and location, as well as, the nature of the neurological and mechanical stimuli that cause them to form.

From the continuum damage mechanics point of view [106–111], neurodamage decreases stiffness and strength of brain tissue, and eventually leads to collapse of whole brain. In this sense, neurodamage deteriorates the mechanical properties of brain.

Two mechanisms of brain tissue damage have been discussed by Lang [96]. The first one is axonal stretch [112]. Thus, mechanical deformation can cause axonal stretch, hence, preventing the brain from functioning [96, 112].

The second one is compression of capillaries leading to hypoxia and subsequent cell death [95]. In this case, brain damage will be tracked by the compressive stress within the tissue.

As an example, schematic of damage mechanisms [96, 113] by which local ischemia can cause the ischemic region to propagate through the brain is given in Fig. 11.

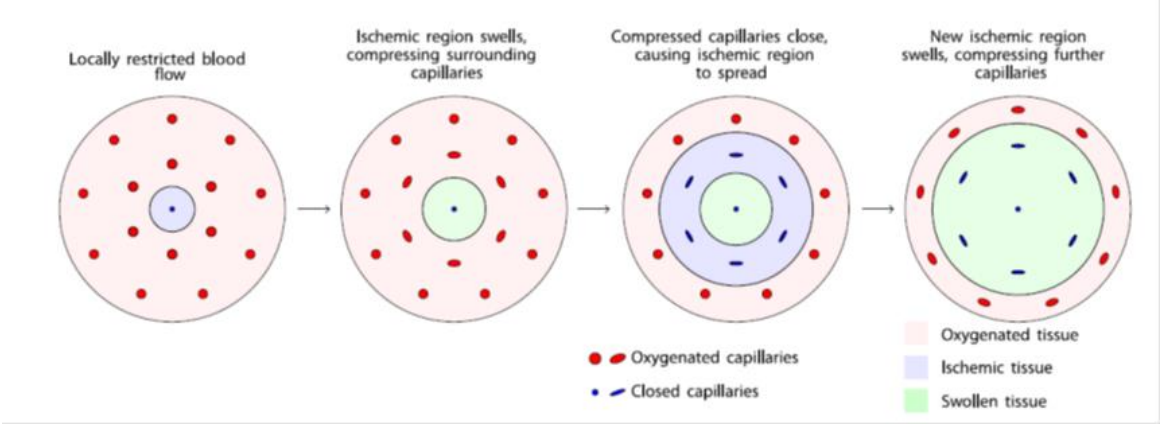


Fig. 11. Schematic of the mechanism by which local edema and oxygen delivery can cause tissue damage to propagate through healthy brain tissue [96, 113]

Recently, magnetic resonance elastography (MRE) has been widely applied to brain in order to determine whether local changes in mechanical properties might arise during development of cancer [114]. In this way, it was found (Fig. 12) that brain tumor from a patient with a meningioma is stiffer than the surrounding healthy tissue.

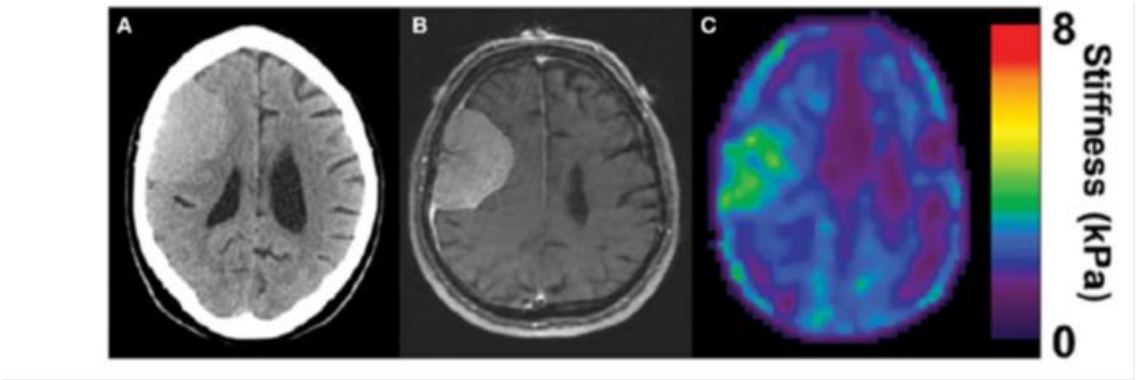


Fig. 12. Stiffening of meningioma as measured by MRE : CT image of the head (A), corresponding MRI (B) and corresponding MRE image (C) showing homogenous tumor with the stiffness greater than surrounding healthy tissue (in green) [114]

Similarly, the stiffness of neuronal cells increases after treatment with amyloid-β protein, which is considered as the prime suspect for initiating the neuronal dysfunction in Alzheimer's disease [115]. Thus, development of new approaches to find the relationship between brain cell architecture, infused drug, biological environment, mechano-electrophysiological loading, damage growth and damage repair in diseased brain could be an important area of focus in neuromechanics.

Neuromechanics. Let $x_i\,(i=1,2,3)$ denote coordinates of a material point in the initial (undeformed) configuration of the brain tissue, while X_i are its coordinates in the deformed (current) configuration at a given instant of time $t\,(t\neq 0)$. Assume, for simplicity, that the initial configuration of the brain tissue and its current configuration are referred to the same coordinate frame $x_i\,(i=1,2,3)$.

In the Lagrangian formulation of the neuromechanical model at large strains it is necessary to introduce the Cauchy-Green strain tensor as an important strain measure in the reference configuration of the brain tissue in the following form [116]:

$$\varepsilon_{ij} = 0.5\left(u_{i,j} + u_{j,i} + u_{k,i}u_{k,j}\right), \quad (1)$$

where $u_i(x_1, x_2, x_3, t) = X_i - x_i$ are the components of the displacement vector of the material points at time t in directions x_1, x_2, x_3, respectively. It is not difficult to obtain the material time derivative of the Cauchy-Green strain tensor

$$\dot{\varepsilon}_{ij} = 0.5\left(\dot{u}_{i,j} + \dot{u}_{j,i} + u_{k,i}\dot{u}_{k,j} + u_{k,j}\dot{u}_{k,i}\right), (i, j, k = 1,2,3) \quad (2)$$

where the dot above the symbol denotes a material time derivative. The rate of strain tensor in the current brain configuration can be defined as [116]:

$$d_{ij} = 0.5\left(\frac{\partial \dot{u}_i}{\partial X_j} + \frac{\partial \dot{u}_j}{\partial X_i}\right) \quad (3)$$

The connection between $\dot{\varepsilon}_{ij}$ and d_{ij} has a form [116]:

$$\dot{\varepsilon}_{ij} = \frac{\partial X_k}{\partial x_i}\frac{\partial X_l}{\partial x_j} d_{kl} \quad (4)$$

or

$$d_{ij} = \frac{\partial X_k}{\partial x_i}\frac{\partial X_l}{\partial x_j}\dot{\varepsilon}_{kl}. \quad (5)$$

Then the additive decomposition of the time derivative of the total Cauchy-Green strain tensor and of the rate of strain tensor acting on the current brain configuration to a linear elastic part, nonlinear elastic part, plastic part, creep part and swelling one may be postulated, respectively, in the following form:

$$\dot{\varepsilon}_{ij} = \dot{\varepsilon}^{e}_{ij} + \dot{\varepsilon}^{ne}_{ij} + \dot{\varepsilon}^{p}_{ij} + \dot{\varepsilon}^{c}_{ij} + \dot{\varepsilon}^{s}_{ij} \quad (6)$$

and

$$d_{ij} = d^{e}_{ij} + d^{ne}_{ij} + d^{p}_{ij} + d^{c}_{ij} + d^{s}_{ij}. \quad (7)$$

The second Piola-Kirchhoff stress tensor τ_{ij} in the brain tissue can be expressed in term of the Cauchy stress tensor σ_{ij} such that [116]

$$\tau_{ij} = J\sigma_{kl}\frac{\partial x_i}{\partial X_k}\frac{\partial x_j}{\partial X_l} \quad (8)$$

and

$$\sigma_{ij} = J^{-1}\tau_{kl}\frac{\partial X_i}{\partial x_k}\frac{\partial X_j}{\partial x_l}, \quad (9)$$

where J is the Jacobian of deformation; $\mathbf{F}$ is the matrix of the deformation gradients in the current configuration at time t; $J = \det\mathbf{F}$; $\mathbf{F} = \left[\frac{\partial X_i}{\partial x_j}\right] = \left[\delta_{ij} + u_{i,j}\right], (i, j = 1,2,3)$; δ_{ij} is the Kronecker delta.

Now we introduce objective stress rate, such as, the Truesdell derivative $\sigma^{\mathrm{Tr}}_{kl}$ of the Cauchy stress tensor which is essential in order to formulate the constitutive equations of the brain behavior in the rate form. Note also that the material time derivative of the Cauchy stress tensor σ_{kl}, i.e. $\dot{\sigma}_{kl}$, is affected by rigid-body motions, and it is not objective (not frame-indifferent) [116]. The Truesdell derivative of the Cauchy stress tensor and the material derivative of the second Piola-Kirchhoff stress tensor are connected by the relation [116]:

$$\dot{\tau}_{ij} = J\sigma^{\mathrm{Tr}}_{kl}\frac{\partial x_i}{\partial X_k}\frac{\partial x_j}{\partial X_l}, \quad (10)$$

which is similar to (8). Then the relation between $\sigma^{\mathrm{Tr}}_{kl}$ and d^{e}_{ij} will be accepted in such a form

$$\sigma^{\mathrm{Tr}}_{kl} = A^{*}_{klrs}\left(d_{rs} - d^{ne}_{rs} - d^{p}_{rs} - d^{c}_{rs} - d^{s}_{rs}\right). \quad (11)$$

Here A^{*}_{klrs} is the symmetrical tensor of the appropriate elastic constants. By substituting Eq. (11) into Eq. (10) and then taking into account Eq. (5) we obtain

$$\dot{\tau}_{ij} = A_{ijkl}\left(\dot{\varepsilon}_{kl} - \dot{\varepsilon}^{ne}_{kl} - \dot{\varepsilon}^{p}_{kl} - \dot{\varepsilon}^{c}_{kl} - \dot{\varepsilon}^{s}_{kl}\right), \quad (12)$$

where

$$A_{ijkl} = JA^{*}_{mnrs}\frac{\partial x_i}{\partial X_m}\frac{\partial x_j}{\partial X_n}\frac{\partial x_k}{\partial X_r}\frac{\partial x_l}{\partial X_s}\,(m,n,r,s = 1,2,3). \quad (13)$$

It is not difficult to establish that condition $A_{ijkl} = A_{klij}$ of symmetry is valid.

Considering brain tissue as the anisotropic material with different behavior in tension and compression, the connection between the kinematic tensor e_{kl} in the current configuration and the Kirchhoff stress tensor T_{kl} can be written as follows [117-119]:

$$e_{ij} = e_0\left(\frac{a_{ijkl}T_{kl}}{T_2} + b_{ij}\right). \quad (14)$$

Here $T_{kl} = J\sigma_{kl}$; $e_0 T_e = T_{ij}e_{ij}$; $T_e = T_1 + T_2$; $T_1 = b_{ij}T_{ij}$; $T_2^2 = a_{ijkl}T_{ij}T_{kl}$; b_{ij} and a_{ijkl} are the second order and fourth order material tensors; T_1 and T_2^2 are the linear and quadratic joint invariants of the Kirchhoff stress and the material tensors; T_e is the equivalent Kirchhoff stress; e_0 is the scalar function which depends on T_e, as well as, some structural parameters and which

specifies for each physical state of the brain (nonlinear elasticity, plasticity, creep).

In the case of the nonlinear elasticity, the kinematic tensor $e_{kl} \equiv d_{kl}^{ne}$ is the nonlinear elastic part of the rate of strain tensor in the current configuration, and it is necessary to specify e_0 as the function of T_e and of some parameters affecting damage growth, deformation hardening and deformation softening in the brain under nonlinear elastic deformation.

For plastic deformation of anisotropic brain tissue, the kinematic tensor $e_{kl} \equiv d_{kl}^{p}$ in Eq. (14) is the plastic part of the rate of strain tensor in the current configuration, and it is necessary to define the conditions when d_{kl}^{p}=0 in the cases of elastic deformation, of unloading or neutral loading, as well as, the condition of loading.

Considering creep hardening with the measure q and creep damage development with damage parameter ω for anisotropic brain tissue, it is possible to assume that the kinematic tensor $e_{kl} \equiv d_{kl}^{c}$ in Eq. (14) is the creep part of the rate of strain tensor in the current configuration, and the scalar multiplier in Eq. (14) can be defined as

$$e_0 = \frac{v(T_e)\,\xi(q)}{(1-\omega)^m}. \qquad (15)$$

Different examples on how to specify the functions $v(T_e)$, $\xi(q)$ and damage evolution equation for ω are given in [109, 111].

Now, a number of comments need to be made in reference to the constitutive model given by Eqs. (12) and (14). First, using the spin tensor

$$\Omega_{ij} = 0.5\left(\frac{\partial \dot{u}_i}{\partial X_j} - \frac{\partial \dot{u}_j}{\partial X_i}\right)$$

and the Jaumann stress derivative [116] $\sigma_{ij}^{\mathrm{J}} = \dot{\sigma}_{ij} - \Omega_{ir}\sigma_{rj} + \sigma_{ir}\Omega_{rj}$ instead of the Truesdell stress derivative in Eq. (11) does not provide satisfaction of the symmetry condition $A_{ijkl} = A_{klij}$. Second, the tensor relationship defined by Eq. (14) was used in [120–127] for modeling of the biological tissues, however, without referencing sources [117–119]. Third, the present model reflects the characteristic features of the anisotropic bimodular materials [128, 129]. Finally, the model under discussion can be extended to the case of the anisotropic creep hardening under nonproportional loading according to the approaches [130, 131].

For orthotropic materials with coincidence of the coordinate axes with the principal directions of anisotropy Eq. (14) takes the following form [117–119]:

$$e_{11} = e_0\left(\frac{a_{1111}T_{11} + a_{1122}T_{22} + a_{1133}T_{33}}{T_2} + b_{11}\right),\ e_{12} = 2e_0\,\frac{a_{1212}T_{12}}{T_2}\ \ (1, 2, 3). \qquad (16)$$

Here the symbol (1, 2, 3) means that the rest of the relations can be obtained from Eq. (16) by circular transposition of lower indexes 1, 2 and 3;

$$T_2^2 = a_{1111}T_{11}^2 + a_{2222}T_{22}^2 + a_{3333}T_{33}^2 + 2a_{1122}T_{11}T_{22} + 2a_{1133}T_{11}T_{33} + 2a_{2233}T_{22}T_{33} + 4a_{1212}T_{12}^2 + 4a_{1313}T_{13}^2 + 4a_{2323}T_{23}^2,$$

$$T_1 = b_{11}T_{11} + b_{22}T_{22} + b_{33}T_{33}. \qquad (17)$$

Further simplification of Eqs (16), (17) for orthotropic materials when the coordinate axes coincide with the principal directions of anisotropy is related to the following requirements [132, 133]

$$a_{1111} = a_{11}^2,\ 2a_{1122} = -a_{11}a_{22},\ 4a_{1212} = 3a_{11}a_{22} + a_{12}^2\ \ (1, 2, 3) \qquad (18)$$

using the six material parameters a_{11}, a_{22}, a_{33}, a_{12}, a_{23} and a_{13}. Then it is easy to obtain from Eqs. (16)–(18) the following tensor relationship [133]

$$e_{11} = e_0\left[\frac{a_{11}^2T_{11} - \frac{1}{2}(a_{11}a_{22}T_{22} + a_{11}a_{33}T_{33})}{T_2} + b_{11}\right], \qquad e_{12} = \frac{1}{2}e_0\,\frac{(3a_{11}a_{22} + a_{12}^2)T_{12}}{T_2}\ \ (1, 2, 3), \qquad (19)$$

where

$$T_2^2 = a_{11}^2T_{11}^2 + a_{22}^2T_{22}^2 + a_{33}^2T_{33}^2 - a_{11}a_{22}T_{11}T_{22} - a_{11}a_{33}T_{11}T_{33} - a_{22}a_{33}T_{22}T_{33} + (3a_{11}a_{22} + a_{12}^2)T_{12}^2 + (3a_{11}a_{33} + a_{13}^2)T_{13}^2 + (3a_{22}a_{33} + a_{23}^2)T_{23}^2.$$

Another possible simplification of Eqs (16), (17) for orthotropic materials with coincidence of the coordinate axes with the principal directions of anisotropy is related to the requirements $a_{1111} = G_0 + H_0$,

$a_{2222} = F_0 + H_0, a_{3333} = G_0 + F_0, a_{1122} = -H_0, a_{2233} = -F_0, a_{1133} = -G_0, 2a_{1212} = N_0, 2a_{2323} = L_0, 2a_{1313} = M_0$,

based on the six material parameters G_0, H_0, F_0, N_0, L_0 and M_0. Then the equivalent Kirchhoff stress has a form

$$T_e = T_1 + \sqrt{H_0(T_{11}-T_{22})^2 + F_0(T_{22}-T_{33})^2 + G_0(T_{33}-T_{11})^2 + 2N_0T_{12}^2 + 2L_0T_{23}^2 + 2M_0T_{13}^2}\,. \qquad (20)$$

Note that the expression given by Eq. (20) has been discussed recently in [134], however, without referencing sources [117–119].

In a particular case of the transverse isotropy of white matter with a single axis of symmetry 1 the following equalities in Eqs. (16), (17) take place [135]

$b_{22} = b_{33}$, $a_{2222} = a_{3333}$, $a_{1122} = a_{1133}$, $a_{1212} = a_{1313}$, $a_{2222} = 2a_{2323} + a_{2233}$.

For gray matter tissue with the initial isotropy of mechanical properties it is necessary to accept in Eqs. (16), (17) the following conditions

$b_{11} = b_{22} = b_{33}, a_{1111} = a_{2222} = a_{3333}$, $a_{1122} = a_{1133} = a_{2233}, a_{1212} = a_{1313} = a_{2323}$, $a_{1111} = 2a_{1212} + a_{1122}$.

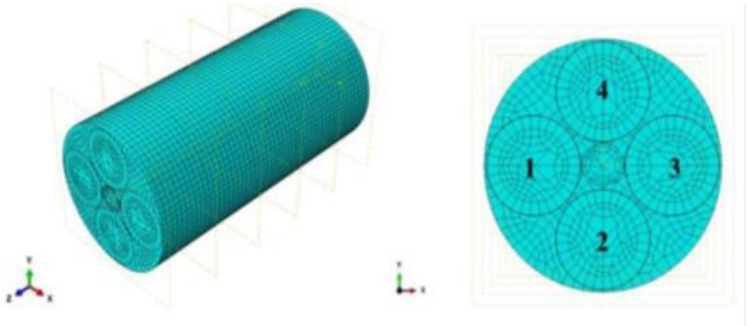
The swelling part of the rate of strain tensor defined by Eq. (7) in the conditions of electrophysiological impairments of brain can be determined as [136, 137]

$$d_{ij}^s = c_{ij}\dot{V}\,. \qquad (21)$$

Here, V is the voltage across the nerve membrane, the material tensor c_{ij} has to be introduced under assumption of orthotropy and coincidence of the coordinate axes with the principal directions of anisotropy, and, as earlier, the dot above the symbol denotes a material time derivative. Additionally, it is necessary to take into account that swelling is only relevant in the through-thickness direction of the nerve membrane, and zero in the longitudinal and circumferential directions [136]. The voltage across the membrane as a function of time can be found using the Hodgkin-Huxley model [97, 98, 136, 137].

The axon can be considered as a cylinder (Fig. 10a) with a radius ranging from 0.05 to 10 μm [138] and with a thickness about 3–4 nm [98, 137]. Neuromechanical analysis of damage in a single axon can be performed using the models of a thin shell [56, 111, 139–141] and a moderately thick shell [142, 143], as well as, the 3D theory [144, 145].

The electrical and mechanical phenomena were considered simultaneously in a nerve bundle (Fig. 13) in order to understand the electrophysiological changes due to trauma [13, 136].The electro-thermal analogy in the finite element software ABAQUS was used. It was established numerically that at high impact speed, mechanical failure occurs at lower strain values in large unmyelinated bundles than in myelinated bundles or small unmyelinated bundles [13].



a **b**

Fig. 13. 3D representation of the nerve bundle with four identical neurites: the isometric view (a) and the frontal view (b) [136]

Constitutive models implemented into ANSYS [84, 88, 92, 146] and ABAQUS [147, 148] give the possibility to predict the mechanical and functional failure of brain due to the traumatic (head impact) and pathological (brain tumor) events within the framework of continuum damage mechanics of brain.

CONCLUSIONS

Computer-implemented modeling systems, and methods for analyzing and predicting brain behavior can overcome many of the limitations of traditional surgery. Computer-integrated surgery systems can be used as a supporting tool for diagnosis and prognosis of brain disease, as well as, for surgical simulation and image-guided neurosurgery.

The outcome of the computational analysis will be how the neuromechanical simulations applied to the head impact and brain tumor therapies may assist medical specialists with their decisions during planning and application of medical surgeries.

REFERENCES

1. Heiss, W. D. (1983). Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. Stroke, 14(3), 329–331. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.14.3.329
2. Chayka, A. V., Zaben'ko, Y. Y., Labunets, I. F., Pivneva, T. A. (2017).Traumatic brain injury: pathogenesis, experimental models, prospects of cell-based therapy. Cell and Organ Transplantology, 5(1), 200-208. DOI: 10.22494/cot.v5i2.78
3. Huse, J. T., Holland, E. C. (2010). Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. Nature Reviews Cancer, 10(5), 319-331. DOI: 10.1038/nrc2818
4. McKee, A. C., Stein, T. D., Nowinski, C. J., Stern, R. A., Daneshvar, D. H., Alvarez, V. E., Lee, H.-S., Hall, G., Wojtowicz, S. M., Baugh, C. M., Riley, D. O., Kubilus, C. A., Cormier, K. A., Jacobs, M. A., Martin, B. R., Abraham, C. R., Ikezu, T., Reichard, R. R., Wolozin, B. L., Budson, A. E., Goldstein, L. E., Kowall, N. W., Cantu, R. C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain, 136(1), 43-64. DOI: 10.1093/brain/aws307
5. Dovbeshko, G. I., Gridina, N. Y., Kruglova, E. B., Pashchuk, O. P. (2000). FTIR spectroscopy studies of nucleic acid damage. Talanta, 53(1), 233–246.
6. Martynenko, O. V., Zolochevsky, O. O., Allena, R. (2017). Long term evolution of bone reconstruction with bone graft substitutes. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine», (33), 107–118. https://periodicals.karazin.ua/medicine/article/view/9153
7. Zolochevsky, O. O., Martynenko, O. V. (2019). Biomechanical analysis of tension-compression asymmetry, anisotropy and heterogeneity of bone reconstruction in response to periprosthetic fracture repair. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series «Medicine», (37), 19–32. DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-37-03
8. Czekanski, A., Martynenko, A. V., Zozulya, V. V. (2018). Modeling of heart muscles. In Altenbach H., Öchsner A. (eds.), Encyclopedia of Continuum Mechanics (pp. 1–11).Berlin: Springer. DOI: 10.1007/978-3-662-53605-6_279-1.
9. Miller, K. (2011). Introduction. In MillerK. (ed.), Biomechanics of the Brain (pp. 1–4).New York: Springer.
10. Bilston, L. E. (2011). Brain tissue mechanical properties. In BilstonL. E. (ed.), Neural Tissue Biomechanics (pp. 11–24).Berlin: Springer.
11. Yang, K.H., King, A.I. (2011). Modeling of the brain for injury simulation and prevention. In Miller K. (ed.), Biomechanics of the Brain (pp. 91–110). New York: Springer.
12. Horgan, T. J., Gilchrist, M. D. (2003). The creation of three-dimensional finite element models for simulating head impact biomechanics. International Journal of Crashworthiness, 8(4), 353–366.
13. Cinelli, I., Destrade, M., McHugh, P., Trotta, A., Gilchrist, M., Duffy, M. (2019). Head-to-nerve analysis of electromechanical impairments of diffuse axonal injury. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 18(2), 361–374. DOI: 10.1007/s10237-018-1086-8
14. Budday, S., Ovaert, T. C., Holzapfel, G. A., Steinmann, P., Kuhl, E. (2019). Fifty shades of brain: A review on the mechanical testing and modeling of brain tissue. Archives of Computational Methods in Engineering, 1-44. DOI: 10.1007/s11831-019-09352-w
15. Goriely, A., Budday, S., Kuhl, E. (2015).Neuromechanics: From neurons to brain. In Bordas S.P.A., Balint D. S. (eds.), Advances in Applied Mechanics (vol. 48, pp. 79–139). Burlington: Academic Press. DOI: 10.1016/bs.aams.2015.10.002

16. Atsumi, N., Nakahira, Y., Iwamoto, M. (2016). Development and validation of a head/brain FE model and investigation of influential factor on the brain response during head impact. International Journal of Vehicle Safety, 9(1), 1–23. DOI: 10.1504/IJVS.2016.077145
17. Mendis, K. (1992). Finite Element Modeling of the Brain to Establish Diffuse Axonal Injury Criteria. Ph.D Thesis, Columbus: The Ohio State University.
18. Zhang, L., Yang, K. H., King, A. I. (2001). Comparison of brain responses between frontal and lateral impacts by finite element modeling. Journal of Neurotrauma, 18(1), 21–30.
19. Atsumi, N., Nakahira, Y., Iwamoto, M., Hirabayashi, S., Tanaka, E. (2016). Constitutive modeling of brain parenchyma taking account of strain rate dependency with anisotropy and application to brain injury analyses (No. 2016–01–1485). SAE Technical Paper. DOI: 10.4271/2016-01-1485, 13p.
20. Atsumi, N., Nakahira, Y., Tanaka, E., Iwamoto, M. (2018). Human brain modeling with its anatomical structure and realistic material properties for brain injury prediction. Annals of Biomedical Engineering, 46(5), 736-748. DOI: 10.1007/s10439-018-1988-8
21. Fernandes, F. A., Tchepel, D., Alves de Sousa, R. J., Ptak, M. (2018). Development and validation of a new finite element human head model: Yet another head model (YEAHM). Engineering Computations, 35(1), 477-496. DOI: 10.1108/EC-09-2016-0321
22. Wang, F., Han, Y., Wang, B., Peng, Q., Huang, X., Miller, K., Wittek, A. (2018). Prediction of brain deformations and risk of traumatic brain injury due to closed-head impact: Quantitative analysis of the effects of boundary conditions and brain tissue constitutive model. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 17(4), 1165-1185. DOI: 10.1007/s10237-018-1021-z
23. Mao, H., Zhang, L., Jiang, B., Genthikatti, V. V., Jin, X., Zhu, F., Makwana, R., Gill, A., Jandir, G., Singh, A., Yang, K. H. (2013). Development of a finite element human head model partially validated with thirty five experimental cases. Transactions of the ASME. Journal of Biomechanical Engineering, 135(11), 111002-1- 111002-15.
24. Duckworth, H., Ghajari, M. (2019). Modelling brain biomechanics using a hybrid smoothed particle hydrodynamics and finite element model. In 2019 Ohio State University Injury Biomechanics Symposium, USA, 14 p.
http://ibrc.osu.edu/wp-content/uploads/2019/05/2019-IBS-Manuscript_Duckworth.pdf.
25. Giudice, J. S., Zeng, W., Wu, T., Alshareef, A., Shedd, D. F., Panzer, M. B. (2019). An analytical review of the numerical methods used for finite element modeling of traumatic brain injury. Annals of Biomedical Engineering, 47(9), 1855-1872. DOI: 10.1007/s10439-018-02161-5
26. Horstemeyer, M. F., Berthelson, P. R., Moore, J., Persons, A. K., Dobbins, A., Prabhu, R. K. (2019). A mechanical brain damage framework used to model abnormal brain tau protein accumulations of National Football League players. Annals of Biomedical Engineering, 47(9), 1873-1888. DOI: 10.1007/s10439-019-02294-1
27. Berger, J., Horton, A., Joldes, G., Wittek, A., Miller, K. (2008). Coupling finite element and mesh-free methods for modelling brain deformation in response to tumour growth. In Computational Biomechanics for Medicine III MICCAI-Associated Workshop, 14 p. http://hdl.handle.net/10380/1383
28. Miller, K., Wittek, A., Joldes, G., Horton, A., Dutta-Roy, T., Berger, J., Morriss, L. (2010). Modelling brain deformations for computer-integrated neurosurgery. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 26(1), 117–138.
29. Miller, K., Joldes, G. R., Bourantas, G., Warfield, S. K., Hyde, D. E., Kikinis, R., Wittek, A. (2019). Biomechanical modeling and computer simulation of the brain during neurosurgery. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 35 10), e3250. DOI: 10.1002/cnm.3250
30. Chen, X., Sarntinoranont, M. (2007). Biphasic finite element model of solute transport for direct infusion into nervous tissue. Annals of Biomedical Engineering, 35(12), 2145-2158.
31. Wagner, A., Ehlers, W. (2010). Continuum-mechanical analysis of human brain tissue. PAMM, 10 (1), 99–100.
32. Støverud, K. H., Darcis, M., Helmig, R., Hassanizadeh, S. M. (2012). Modeling concentration distribution and deformation during convection-enhanced drug delivery into brain tissue. Transport in Porous Media, 92 (1), 119–143.
33. Bottaro, A., Ansaldi, T. (2012). On the infusion of a therapeutic agent into a solid tumor modeled as a poroelastic medium. Journal of Biomechanical Engineering, 134 (8), 084501.
34. Ehlers, W., Wagner, A. (2015). Multi-component modelling of human brain tissue: A contribution to the constitutive and computational description of deformation, flow and diffusion processes with application to the invasive drug-delivery problem. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, 18 (8), 861–879. DOI: 10.1080/10255842.2013.853754

35. Fink, D., Wagner, A., Ehlers, W. (2018). Application-driven model reduction for the simulation of therapeutic infusion processes in multi-component brain tissue. Journal of Computational Science, 24, 101–115. DOI: 10.1016/j.jocs.2017.10.002
36. Ehlers, W., Wagner, A. (2019). Modelling and simulation methods applied to coupled problems in porous-media mechanics. Archive of Applied Mechanics, 89(4), 609–628.DOI: 10.1007/s00419-019-01520-5
37. Cheng, S., Bilston, L. E. (2007). Unconfined compression of white matter. Journal of Biomechanics, 40(1), 117–124.
38. Budday, S., Nay, R., de Rooij, R., Steinmann, P., Wyrobek, T., Ovaert, T. C., Kuhl, E. (2015). Mechanical properties of gray and white matter brain tissue by indentation. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 46, 318–330. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2015.02.024
39. Miller, K., Chinzei, K. (2002). Mechanical properties of brain tissue in tension. Journal of Biomechanics, 35 (4), 483–490.
40. Hrapko, M., Van Dommelen, J. A. W., Peters, G. W. M., Wismans, J. S. H. M. (2006). The mechanical behaviour of brain tissue: Large strain response and constitutive modelling. Biorheology, 43 (5), 623–636.
41. Forte, A. E., Gentleman, S. M., Dini, D. (2017). On the characterization of the heterogeneous mechanical response of human brain tissue. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 16(3), 907–920. DOI: 10.1007/s10237-016-0860-8
42. Franceschini, G., Bigoni, D., Regitnig, P., Holzapfel, G. A. (2006). Brain tissue deforms similarly to filled elastomers and follows consolidation theory. Journal of the Mechanics and Physics of Solids, 54 (12), 2592–2620.
43. Zolochevskii, A. A. (1988). Modification of the theory of plasticity of materials differently resistant to tension and compression for simple loading processes. International Applied Mechanics, 24 (12), 1212–1217.
44. Zolochevskii, A. A. (1990). Method of calculating the strength of mine pipes formed from materials that behave differently under tension and compression. Strength of Materials, 22 (3), 422–428.
45. Mahnken, R., Schlimmer, M. (2005). Simulation of strength difference in elasto-plasticity for adhesive materials. International Journal for Numerical Methods in Engineering, 63 (10), 1461–1477.
46. Zolochevsky, A. A. (2007). On the choice of the invariants of the stress tensor in the refinement of the governing equations of solid mechanics for isotropic materials.Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Machine-building and CAD», (29), 58–64.
47. Lomakin, E. V. (2011) Constitutive models of mechanical behavior of media with stress state dependent material properties. InAltenbach H., Maugin G., Erofeev V. (eds.), Mechanics of Generalized Continua (vol. 7, pp. 339–350). Advanced Structured Materials.Berlin: Springer.
48. Beskopylny, A., Meskhi, B., Kadomtseva, E., Strelnikov, G. (2020). Transverse impact on rectangular metal and reinforced concrete beams taking into account bimodularity of the material. Materials, 13 (7), 1579–1–1579–14. DOI: 10.3390/ma13071579
49. Franceschini, G. (2006). The Mechanics of Human Brain Tissue. Ph. D. thesis, Trento: University of Trento.
50. Velardi, F., Fraternali, F., Angelillo, M. (2006). Anisotropic constitutive equations and experimental tensile behavior of brain tissue. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 5(1), 53-61.
51. Hrapko, M., Van Dommelen, J. A., Peters, G. W., Wismans, J. S. (2008). The influence of test conditions on characterization of the mechanical properties of brain tissue. Journal of Biomechanical Engineering, 130(3), 031003.
52. Feng, Y., Okamoto, R. J., Namani, R., Genin, G. M., Bayly, P. V. (2013). Measurements of mechanical anisotropy in brain tissue and implications for transversely isotropic material models of white matter. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 23, 117–132.
53. Schmidt, J. L., Tweten, D. J., Badachhape, A. A., Reiter, A. J., Okamoto, R. J., Garbow, J. R., Bayly, P. V. (2018). Measurement of anisotropic mechanical properties in porcine brain white matter ex vivo using magnetic resonance elastography. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 79, 30–37. DOI**:** 10.1016/j.jmbbm.2017.11.045
54. Haldar, K., Pal, C. (2018). Rate dependent anisotropic constitutive modeling of brain tissue undergoing large deformation. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 81, 178–194. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.12.021
55. Kalra, P., Raterman, B., Mo, X., Kolipaka, A. (2019). Magnetic resonance elastography of brain: Comparison between anisotropic and isotropic stiffness and its correlation to age. Magnetic Resonance in Medicine, 82 (2), 671–679. DOI: 10.1002/mrm.27757

56. Zolochevsky, A. A. (1982). Creep of Thin Shells for Materials with Different Behavior in Tension and Compression. Ph. D. Thesis, Kharkov: National Academy of Sciences of Ukraine, Institute of Mechanical Engineering Problems, 198 p.
57. Altenbach, H., Dankert, M., Zoločevskij, A. (1990). Anisotrope mathematisch-mechanische Modelle für Werkstoffe mit von der Belastung abhängigen Eigenschaften. Technische Mechanik, 11 (1), 5–13.
58. Zolochevsky, A. (1995). The formulation of constitutive equations for anisotropic materials with different behaviour in tension and compression. In Parker D. F. and England A. H. (eds.), IUTAM Symposium on Anisotropy, Inhomogeneity and Nonlinearity in Solid Mechanics (pp. 351–356). Dordrecht: Springer.
59. Zolochevsky, A. (1996). Identification of damage variable in ceramic matrix composite with different behaviour in tension and compression. In Fracture Mechanics of Ceramics (pp. 413–428). Boston: Springer.
60. Zolochevsky, A. A. (2007). On the choice of the anisotropy tensors in the refinement of the governing equations of solid mechanics for anisotropic materials. Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Machine-building and CAD», (29), 64–71.
61. Jones, R. M. (2009). Deformation Theory of Plasticity. Blacksburg: Bull Ridge Corporation, 640 p.
62. Treschev, A. A., Zhurin, E. A. (2020). Bending of ring plates, performed from an orthotropic nonlinear differently resistant material. International Journal for Computational Civil and Structural Engineering, 16 (1), 130–146. DOI: 10.22337/2587-9618-2020-16-1-130-146
63. Budday, S., Sommer, G., Birkl, C., Langkammer, C., Haybaeck, J., Kohnert, J., Bauer, M., Paulsen, F., Steinmann, P., Kuhl, E., Holzapfel, G. A. (2017). Mechanical characterization of human brain tissue. Acta Biomaterialia, 48, 319–340. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.10.036
64. Chatelin, S., Constantinesco, A., Willinger, R. (2010). Fifty years of brain tissue mechanical testing: from in vitro to in vivo investigations. Biorheology, 47(5–6), 255–276.
65. Dodgson, M. C. H. (1962). Colloidal structure of brain. Biorheology, 1(1), 21–30.
66. Galford, J. E., McElhaney, J. H. (1970). A viscoelastic study of scalp, brain, and dura. Journal of Biomechanics, 3(2), 211–221.
67. Budday, S., Sommer, G., Holzapfel, G. A., Steinmann, P., Kuhl, E. (2017). Viscoelastic parameter identification of human brain tissue. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 74, 463–476. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.07.014
68. Budday, S., Sommer, G., Haybaeck, J., Steinmann, P., Holzapfel, G. A., Kuhl, E. (2017). Rheological characterization of human brain tissue. Acta Biomaterialia, 60, 315–329. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.06.024
69. Prevost, T. P., Balakrishnan, A., Suresh, S., Socrate, S. (2011). Biomechanics of brain tissue. Acta Biomaterialia, 7 (1), 83–95.
70. Goriely, A., Geers, M. G., Holzapfel, G. A., Jayamohan, J., Jérusalem, A., Sivaloganathan, S., Squier, W., van Dommelen, J.A.W., Waters, S., Kuhl, E. (2015). Mechanics of the brain: Perspectives, challenges, and opportunities. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 14 (5), 931–965. DOI: 10.1007/s10237-015-0662-4
71. Labus, K. M., Puttlitz, C. M. (2016). Viscoelasticity of brain corpus callosum in biaxial tension. Journal of the Mechanics and Physics of Solids, 96, 591–604. DOI: 10.1016/j.jmps.2016.08.010
72. Gorev, B. V., Rubanov, V. V., Sosnin, O. V. (1979). Creep of materials with different properties in tension and compression. Strength of Materials, 11 (7), 735–740.
73. Zolochevskij, A. A. (1988). Kriechen von Konstruktionselementen aus Materialien mit von der Belastung abhängigen Charakteristiken. Technische Mechanik, 9 (3), 177–184.
74. Zolochevsky, A. A. (1991). Creep of isotropic and anisotropic materials with different behaviour in tension and compression. In Zyczkowski M. (ed.), Creep in Structures (pp. 217–220).Berlin: Springer.
75. Altenbach, H., Schieße, P., Zolochevsky, A. A. (1991). Zum Kriechen isotroper Werkstoffe mit komplizierten Eigenschaften. Rheologica Acta, 30 (4), 388–399.
76. Mahnken, R. (2003). Creep simulation of asymmetric effects by use of stress mode dependent weighting functions. International Journal of Solids and Structures, 40 (22), 6189–6209.
77. Betten, J., Sklepus, A., Zolochevsky, A. (2003). A constitutive theory for creep behavior of initially isotropic materials sustaining unilateral damage. Mechanics Research Communications, 30 (3), 251–256.
78. Tsvelodub, I. (2012). Construction of constitutive equations of creep in orthotropic materials with different properties under tension and compression. Journal of Applied Mechanics and Technical Physics, 53 (6).
79. Banshchikova, I. A., Larichkin, A. Y. (2018). Torsion of solid rods with account for the different resistance of the material to tension and compression under creep. Journal of Applied Mechanics and Technical Physics, 59 (6), 1067–1077. DOI: 10.1134/S0021894418060123

80. Ayata, C., Ropper, A. H. (2002). Ischaemic brain oedema. Journal of Clinical Neuroscience, 9 (2), 113–124.
81. Walberer, M., Ritschel, N., Nedelmann, M., Volk, K., Mueller, C., Tschernatsch, M., Stolz, E., Blaes, F., Bachmann, G., Gerriets, T. (2008). Aggravation of infarct formation by brain swelling in a large territorial stroke: a target for neuroprotection? Journal of Neurosurgery, 109 (2), 287–293.
82. Raslan, A., Bhardwaj, A. (2007). Medical management of cerebral edema. Neurosurgical Focus, 22 (5), 1–12.
83. Thiex, R., Tsirka, S. E. (2007). Brain edema after intracerebral hemorrhage: Mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications. Neurosurgical Focus, 22(5), 1–7.
84. Zolochevsky, A., Hop, J. G., Servant, G., Foosnæs, T., Øye, H. A. (2003). Creep and sodium expansion in a semigraphitic cathode carbon. In Crepeau P. N. (ed.), Light Metals (pp. 595–602). Warrendale: The Minerals, Metals and Materials Society.
85. Zolochevsky, A., Hop, J. G., Foosnæs, T., Øye, H. A. (2005). Surface exchange of sodium, anisotropy of diffusion and diffusional creep in carbon cathode materials. In Kvande H. (ed.), Light Metals (pp. 745–750). San Francisco: The Minerals, Metals and Materials Society.
86. Zolochevsky, A. (2008). Degradation of perovskite-type ceramic membranes determined by defect chemistry modeling and chemically induced stress analysis. Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Machine-building and CAD», (2), 95–104.
87. Zolochevsky, A., Parkhomenko, L., Kühhorn, A. (2012). Analysis of oxygen exchange-limited transport and chemical stresses in perovskite-type hollow fibers. Materials Chemistry and Physics, 135 (2–3), 594–603.
88. Zolochevsky, A., Grabovskiy, A. V., Parkhomenko, L., Lin, Y.S. (2013). Transient analysis of oxygen non-stoichiometry and chemically induced stresses in perovskite-type ceramic membranes for oxygen separation. Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Machine-building and CAD », (1), 179–189.
89. Crank, J. (1979). The Mathematics of Diffusion. Second Edition, New York: Oxford University Press, 414 p.
90. Zolochevsky, A., Tkachuk, N. N., Viricelle, J. P., Pijolat, C. (2007). Chemically induced stresses in the cathode of single chamber solid oxide fuel cell.Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Machine-building and CAD », (23), 148–157.
91. Zolochevsky, A. A., Goncharova, G. V., Minko, A.I., Shalashova, I. V. (2008). Modelling of diffusion induced stresses affected by the psychoactive media in the blood vessels of biomechanical system. Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Machine-building and CAD», (9), 90–97.
92. Eggen, C., Lin, Y. S., Goncharova, G., Zolochevsky, A. (2009). Diffusion characteristics of a supported lipid bilayer membrane on a dense cylindrical silica optical fibrous support. In 2009 AIChE Annual Meeting, Nashville, USA, 20 p.
93. Arifin, D. Y., Lee, L. Y., Wang, C. H. (2006). Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. Advanced Drug Delivery Reviews, 58 (12–13), 1274-1325.
94. Elkin, B. S., Shaik, M. A., Morrison III, B. (2010). Fixed negative charge and the Donnan effect: a description of the driving forces associated with brain tissue swelling and oedema. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 368 (1912), 585–603.
95. Lang, G. E., Stewart, P. S., Vella, D., Waters, S. L., Goriely, A. (2014). Is the Donnan effect sufficient to explain swelling in brain tissue slices? Journal of the Royal Society Interface, 11 (96), 20140123.
96. Lang, G. E. (2014). Mechanics of Swelling and Damage in Brain Tissue: A Theoretical Approach. Ph.D Thesis, Oxford: University of Oxford.
97. Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of Physiology, 117 (4), 500–544.
98. Chen, H., Garcia-Gonzalez, D., Jérusalem, A. (2019). Computational model of the mechanoelectrophysiological coupling in axons with application to neuromodulation. Physical Review E, 99 (3), 032406-1-032406-18. DOI: 10.1103/PhysRevE.99.032406
99. Iwasa, K., Tasaki, I., Gibbons, R. C. (1980). Swelling of nerve fibers associated with action potentials. Science, 210 (4467), 338–339.
100. Galbraith, J. A., Thibault, L. E., Matteson, D. R. (1993). Mechanical and electrical responses of the squid giant axon to simple elongation.Transactions of the ASME. Journal of Biomechanical Engineering, 115, 13–22.
101. Akkin, T., Landowne, D., Sivaprakasam, A. (2009). Optical coherence tomography phase measurement

of transient changes in squid giant axons during activity. Journal of Membrane Biology, 231 (1), 35–46.
102. Mosbacher, J., Langer, M., Hörber, J. K. H., Sachs, F. (1998). Voltage-dependent membrane displacements measured by atomic force microscopy. The Journal of General Physiology, 111 (1), 65–74.
103. Zhang, P. C., Keleshian, A. M., Sachs, F. (2001). Voltage-induced membrane movement. Nature, 413 (6854), 428–432.
104. Inoue, H., Mori, S. I., Morishima, S., Okada, Y. (2005). Volume-sensitive chloride channels in mouse cortical neurons: Characterization and role in volume regulation. European Journal of Neuroscience, 1 (6), 1648–1658.
105. Akita, T., Okada, Y. (2014). Characteristics and roles of the volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) anion channel in the central nervous system. Neuroscience, 275, 211–231.
106. Kachanov, L. M. (1958). On the rupture time under the condition of creep. Izvestiya Akademii Nauk SSSR. Otdelenie Tekhnicheskikh Nauk, (8), 26–31.
107. Rabotnov, Y. N. (1959). A mechanism of a long time failure. In Creep Problems in Structural Members (pp. 5–7). Moscow: USSR Academy of Science Publishing.
108. Chaboche, J. L. (1992). Damage induced anisotropy: On the difficulties associated with the active/passive unilateral condition. International Journal of Damage Mechanics, 1 (2), 148–171.
109. Altenbach, H., Altenbach, J., Zolochevsky, A. (1995). Erweiterte Deformationsmodelle und Versagenskriterien der Werkstoffmechanik. Stuttgart: Deutsher Verlag für Grundstoffindustrie, 172 S.
110. Zolochevsky, A., Yeseleva, E., Ehlers, W. (2005). An anisotropic model of damage for brittle materials with different behavior in tension and compression. Forschung im Ingenieurwesen, 69(3), 170–180.
111. Zolochevsky, A. A., Sklepus, A. N., Sklepus, S. N. (2011). Nonlinear Solid Mechanics. Kharkiv: Garant, 719 p.
112. Bain, A. C., Meaney, D. F. (2000). Tissue-level thresholds for axonal damage in an experimental model of central nervous system white matter injury. Journal of Biomechanical Engineering, 122 (6), 615–622.
113. Lang, G. E., Vella, D., Waters, S. L., Goriely, A. (2015). Propagation of damage in brain tissue: Coupling the mechanics of edema and oxygen delivery. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 14(6), 1197–1216. DOI: 10.1007/s10237-015-0665-1
114. Pogoda, K., Janmey, P. A. (2018). Glial tissue mechanics and mechanosensing by glial cells. Frontiers in Cellular Neuroscience, 12, 25/1-25/9. DOI: 10.3389/fncel.2018.00025
115. Franze, K., Janmey, P. A., Guck, J. (2013). Mechanics in neuronal development and repair. Annual Review of Biomedical Engineering, 15, 227–251.
116. Washizu, K. (1975). Variational Methods in Elasticity and Plasticity. Third edition, Oxford: Pergamon Press.
117. Zolochevskii, A. A. (1982). Allowance for differences in strain resistance in the creep of isotropic and anisotropic materials. Journal of Applied Mechanics and Technical Physics, 23 (4), 591–596.
118. Zolochevskii, A. A. (1985). Tensor relationship in the theories of elasticity and plasticity of anisotropic composite materials with different tensile and compressive strength. Mechanics of Composite Materials, 21(1), 41–46.
119. Zolochevskii, A.A. (1985). Determining equations and some problems of the variable-modulus theory of elasticity of anisotropic material. Journal of Applied Mechanics and Technical Physics, 26(4), 572–578.
120. Schwiedrzik, J. J., Wolfram, U., Zysset, P. K. (2013). A generalized anisotropic quadric yield criterion and its application to bone tissue at multiple length scales. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 12 (6), 1155–1168.
121. Levrero-Florencio, F., Margetts, L., Sales, E., Xie, S., Manda, K., Pankaj, P. (2016). Evaluating the macroscopic yield behaviour of trabecular bone using a nonlinear homogenisation approach. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 61, 384-396. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2016.04.008
122. Panyasantisuk, J., Pahr, D. H., Zysset, P. K. (2016). Effect of boundary conditions on yield properties of human femoral trabecular bone. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 15 (5), 1043–1053. DOI: 10.1007/s10237-015-0741-6
123. Schwiedrzik, J., Raghavan, R., Rüggeberg, M., Hansen, S., Wehrs, J., Adusumalli, R. B., Zimmermann, T., Michler, J. (2016). Identification of polymer matrix yield stress in the wood cell wall based on micropillar compression and micromechanical modelling. Philosophical Magazine, 9 (32–34), 3461–3478. DOI**:** 10.1080/14786435.2016.1235292
124. Levrero-Florencio, F., Manda, K., Margetts, L., Pankaj, P. (2017). Effect of including damage at the tissue level in the nonlinear homogenisation of trabecular bone. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 16 (5), 1681–1695. DOI: 10.1007/s10237-017-0913-7
125. Levrero-Florencio, F., Manda, K., Margetts, L., Pankaj, P. (2017). Nonlinear homogenisation of trabecular bone: Effect of solid phase constitutive model. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H: Journal of Engineering in Medicine, 231 (5), 405–414.

DOI: 10.1177/0954411916676220
126. Speed, A., Groetsch, A., Schwiedrzik, J. J., Wolfram, U. (2019). Extrafibrillar matrix yield stress and failure envelopes for mineralised collagen fibril arrays. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 103563-1-103563-39. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2019.103563
127. Stipsitz, M., Zysset, P. K., Pahr, D. H. (2019). Efficient materially nonlinear μFE solver for simulations of trabecular bone failure. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 19 (5), 861–874. DOI:10.1007/s10237-019-01254-x
128. Bertoldi, K., Bigoni, D., Drugan, W. J. (2008). Nacre: An orthotropic and bimodular elastic material. Composites Science and Technology, 68 (6), 1363–1375.
129. Sun, J. Y., Zhu, H. Q., Qin, S. H., Yang, D. L., He, X. T. (2010). A review on the research of mechanical problems with different moduli in tension and compression. Journal of Mechanical Science and Technology, 24 (9), 1845–1854.
130. Zolochevsky, A., Sklepus, S., Kozmin, Y., Kozmin, A., Zolochevsky, D., Betten, J. (2004). Constitutive equations of creep under changing multiaxial stresses for materials with different behavior in tension and compression. Forschung im Ingenieurwesen, 68 (4), 182–196.
131. Zolochevsky, A., Voyiadjis, G. Z. (2005). Theory of creep deformation with kinematic hardening for materials with different properties in tension and compression. International Journal of Plasticity, 21 (3), 435–462.
132. Voyiadjis, G. Z., Thiagarajan, G. (1995). An anisotropic yield surface model for directionally reinforced metal-matrix composites. International Journal of Plasticity, 11(8), 867–894.
133. Voyiadjis, G. Z., Zolochevsky, A. (1998). Modeling of secondary creep behavior for anisotropic materials with different properties in tension and compression. International Journal of Plasticity, 14(10-11), 1059-1083.
134. Lv, J., Xiao, Y., Zhou, Y., Xie, Y. (2019). Characterization and modeling of the creep behavior of fiber composites with tension and compression asymmetry. International Journal of Mechanical Sciences, 170, 105340. DOI: 10.1016/j.ijmecsci.2019.105340
135. Voyiadjis, G. Z., Zolochevsky, A. (1998). Creep theory for transversely isotropic solids sustaining unilateral damage. Mechanics Research Communications, 25 (3), 299–304.
136. Cinelli, I., Destrade, M., Duffy, M., McHugh, P. (2017). Neurotrauma evaluation in a 3D electro-mechanical model of a nerve bundle. In 8th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (pp. 513–516). Shanghai: IEEE. DOI: 10.1109/NER.2017.8008402
137. Cinelli, I., Destrade, M., Duffy, M., McHugh, P. (2017). Electrothermal equivalent three-dimensional finite-element model of a single neuron. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 65(6), 1373–1381. DOI**:** 10.1109/TBME.2017.2752258
138. Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., Du Lac, S., Ghosh, A., Spitzer, N. C. (2012). Fundamental Neuroscience. Four Edition, Amsterdam: Academic Press, 1152 p.
139. Altenbach, H., Zolochevsky, A. (1991). Kriechen dünner Schalen aus anisotropen Werkstoffen mit unterschiedlichem Zug-Druck-Verhalten. Forschung im Ingenieurwesen, 57 (6), 172–179.
140. Zolochevskii, A. A. (1993). Nonlinear asymmetric deformation of composite shells formed from materials having different tensile and compressive strengths. International Applied Mechanics, 29 (11), 945–951.
141. Zolochevsky, A., Galishin, A., Sklepus, S., Voyiadjis, G. Z. (2007). Analysis of creep deformation and creep damage in thin-walled branched shells from materials with different behavior in tension and compression. International Journal of Solids and Structures, 44(16), 5075–5100.
142. Zolochevsky, A., Galishin, A., Kühhorn, A., Springmann, M. (2009). Transversal shear effect in moderately thick shells from materials with characteristics dependent on the kind of stress state under creep-damage conditions: Theoretical framework. Technische Mechanik, 29(1), 38–47.
143. Galishin, A., Zolochevsky, A., Kühhorn, A., Springmann, M. (2009). Transversal shear effect in moderately thick shells from materials with characteristics dependent on the kind of stress state under creep-damage conditions: Numerical modeling. Technische Mechanik, 29(1), 48–59.
144. Zolochevsky, A., Galishin, A., Sklepus, S., Parkhomenko, L., Gnitko, V., Kühhorn, A., Leyens, C. (2013). Benchmark creep tests for thermal barrier coatings. Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Machine-building and CAD», (23), 158–178.
145. Zolochevsky, A., Sklepus, S., Galishin, A., Kühhorn, A., Kober, M. (2014). A comparison between the 3D and the Kirchhoff-Love solutions for cylinders under creep-damage conditions. Technische Mechanik, 34 (2), 104–113.
146. Zolochevsky, A., Grabovskiy, A. V., Parkhomenko, L., Lin, Y. S. (2012). Coupling effects of oxygen surface exchange kinetics and membrane thickness on chemically induced stresses in perovskite-type membranes. Solid State Ionics, 212, 55–65.

147. Zolochevsky, A., Becker, A.A. (2011). Introduction to ABAQUS. Kharkiv:Business Investor Group.
148. Zolochevsky, A., Martynenko, A., Kühhorn, A. (2012). Structural benchmark creep and creep damage testing for finite element analysis with material tension–compression asymmetry and symmetry. Computers and Structures, 100, 27–38.

НЕЙРОМЕХАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОШКОДЖЕННЯ МОЗКУ У ЗВ'ЯЗКУ З ТРАВМОЮ ГОЛОВИ ТА ПАТОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ

Золочевський О. О., Мартиненко О. В.

Травматичним пошкодженням центральної нервової системи (головного та спинного мозку) приділяється значна увага через їх руйнівні соціально-економічні наслідки. Функціональне та морфологічне ураження мозку – найскладніше явище в організмі. Це основна причина втрати працездатності та смерті. Стаття містить в собі конституційне моделювання і обчислювальні дослідження для розуміння механічного та функціонального руйнування мозку, викликаного травматичними (травма голови) та патологічними (пухлина головного мозку) явищами, в рамках континуальної механіки пошкоджень мозку. Розвиток пошкодження мозку проаналізовано на рівні органа (мозку), тканини (білої та сірої речовини), та клітини (окремого нейрону). Механізми росту нейропошкоджень були визначені у зв'язку з травмою голови та пухлиною мозку. Проаналізовано набряк внаслідок електричної активності нервових клітин при електрофізіологічних порушеннях, і пружнопластична деформація та повзучість при механічному навантаженні мозку. Розроблено конституційні закони нейромеханічної поведінки в умовах значних деформацій, враховано асиметрію розтягування-стиснення, а також початкову анізотропію мозкової тканини. Деталі щодо впровадження інтегрованої нейромеханічної конституційної моделі, включаючи модель Ходжкіна-Хакслі для напруги, в ABAQUS, ANSYS та внутрішньо розроблене програмне забезпечення, розглядалися у формі комп'ютерних інструментів структурного моделювання для аналізу розподілу механічної напруги за часом у мозку, як у здорових так і хворих, а також для аналізу нейропошкоджень та прогнозування життя пацієнтів з патологічними змінами мозку. Результатом аналізу буде те, як нейромеханічні комп'ютерні симуляції, застосовувані для моделювання травми голови та терапії пухлини мозку, можуть допомогти медичним спеціалістам у прийнятті рішень під час планування та здійснення медичних операцій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пошкодження мозку, нейромеханіка, травма голови, пухлина мозку, моделювання, симуляція

ИНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Золочевський Олександр, д.техн.н., зав. лабораторії, НВО «Політех», вул. О. Яроша, 14, Харків, 61145, e-mail: zolochevsky55@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6632-4292

Мартиненко Олександр, д.фіз-мат.н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0609-2220

НЕЙРОМЕХАНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В СВЯЗИ С ТРАВМОЙ ГОЛОВЫ И ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

Золочевский А. А., Мартыненко А. В.

Травматическим повреждениям центральной нервной системы (головного и спинного мозга) уделяется значительное внимание из-за их разрушительных социально-экономических последствий. Функциональное и морфологическое поражение мозга - самое сложное явление в организме. Это основная причина потери трудоспособности и смерти. Статья содержит в себе конституционное моделирование и вычислительные исследования для понимания механического и функционального разрушения мозга, вызванного травматическими (травма головы) и патологическими (опухоль головного мозга) явлениями, в рамках континуальной механики повреждений мозга. Развитие повреждения мозга проанализировано на уровне органа (мозга), ткани (белого и серого вещества), и клетки (отдельного нейрона). Механизмы роста нейроповреждений были определены в связи с травмой головы и опухолью мозга. Проанализированы распухание вследствие электрической активности нервных клеток при электрофизиологических нарушениях, и упругопластическое

деформирование и ползучесть при механическом нагружении мозга. Разработаны конституционные законы нейромеханичного поведения в условиях значительных деформаций, учтена асимметрия растяжению-сжатию, а также начальная анизотропия мозговой ткани. Детали по имплементации интегрированной нейромеханической конституционной модели, включая модель Ходжкина-Хаксли для напряжения, в ABAQUS, ANSYS и внутренне разработанное программное обеспечение, рассматривались в форме компьютерных инструментов структурного моделирования для анализа распределения механических напряжений по времени в мозге у здоровых и больных, а также для анализа нейроповреждений и прогнозирования жизни пациента с патологическими изменениями мозга. Результатом анализа является то, как нейромеханические компьютерные симуляции, применяемые для моделирования травмы головы и терапии опухоли мозга, могут помочь медицинским специалистам в принятии решений при планировании и осуществлении операций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: повреждение мозга, нейромеханика, травма головы, опухоль мозга, моделирование, симуляция

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Золочевский Александр, д.техн.н., зав. лаборатории, НПО «Политех», ул. О. Яроша, 14, Харьков, 61145, e-mail: zolochevsky55@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6632-4292

Мартыненко Александр, д.физ-мат.н., профессор кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободи, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0609-2220

Clinical researches

УДК 616.5-089.888.61-047.44 *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-02*

АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ТА СТРУКТУРА ПОКАЗАНЬ ДО КЕСАРЕВА РОЗТИНУ ЗА КРИТЕРІЯМИ M.S. ROBSON

Грищенко О. В., Мамедова С.

Резюме. В 2001 році M. S. Robson запропоновано класифікацію, яка на підставі визначених критеріїв дозволяє чітко визначити вагітних, у яких пологи природним шляхом не можливі.

Мета дослідження. Проаналізувати частоту та структуру показань до кесарева розтину для визначення перспективних шляхів оптимізації тактики ведення пологів.

Матеріали і методи. На підставі заключних діагнозів здійснено аналіз структури абсолютної та відсоткової кількості жінок груп M. S. Robson, частоту кесарева розтину в кожній групі, та структуру кесарева розтину за окремими групами у 2071 жінки, що народжували у Харківському міському перинатальному центрі, у тому числі 726 (35,1 %), шляхом кесарева розтину.

Результати. Найбільш перспективними в аспекті зменшення частоти кесарева розтину є жінки 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. В більшості випадків кесарів розтин в цих групах здійснювався у зв'язку з ускладненнями пологів або у зв'язку з отриманням нових даних щодо ризику ускладнень під час пологів. Серед цих жінок досить частим показанням до екстреного кесарева розтину є первинна слабкість пологової діяльності (в 1-й та 3-й групах) або слабкість пологової діяльності після невдалої індукції пологів (2а та значно рідше – 4а група). Саме цей контингент вагітних та породіль вимагає особливої уваги. З одного боку, він є резервом для зниження частоти кесарева розтину, з іншого – в окремих випадках кесарів розтин виконується запізніло, що призводить до важкого виснаження породіллі під час пологів, повного пригнічення скорочувальної функції матки з відсутністю чутливості до окситоцину та до важких гіпоксично-ішемічних ускладнень у плода.

Висновки. Для обґрунтованого зниження частоти кесарева розтину найбільш перспективною є група жінок з першими або повторними пологами з доношеною одноплідною вагітністю та головним передлежанням плоду (1-а та 3-я групи за M. S. Robson), а також з запланованою індукцією пологів (2а та 4а групи), які складають більш 20 % жінок, що перенесли кесарів розтин. Планування оптимальної тактики ведення пологів у цих жінок на підставі виявлення факторів ризику та визначення контингенту жінок, у яких є доцільним комплекс профілактичних та лікувальних заходів, є шляхом зниження частоти кесарева розтину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пологи, кесарів розтин, класифікація M. S. Robson, частота

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Грищенко Ольга Валентинівна, д. мед. н., професор, завідувач кафедри перинатології та гінекології, ХМАПО, вул. Амосова, 58, Харків, Україна, 61176, ХНУ імені В. Н.Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: ovgrischenko@yahoo.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2410-861X

Мамедова Севіндж Шахін кизи, аспірант кафедри перинатології та гінекології, ХМАПО, вул. Амосова, 58, Харків, Україна, 61176, e-mail: sevindzhmamedova10@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0751-0893

ВСТУП

В Україні, як й у багатьох державах світу, в останні десятиріччя значно збільшилась частота оперативного розродження шляхом кесарева розтину (КР). В окремих регіонах частота КР наближається та навіть перевищує 30 % всіх пологів [2, 4, 5], а в окремих лікувальних закладах сягає 69,9 % [7]. Причиною цієї тенденцію вважають збільшення жінок з наявністю медичних показань [7], але довести це досить складно.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає, що в структурі пологів частота КР не повинна перевищувати 15 %, для чого необхідна чітка об'єктивізація показань для цього втручання [8]. З цією метою M. S. Robson в 2001 році були запропоновані універсальні критерії, які засновані на показниках, що впливають на частоту КР. Кожна з 10 груп за цією класифікацією

© *Грищенко О. В., Мамедова С., 2020*

характеризується чітко визначеними критеріями оцінки анамнезу вагітної, стану плода та матері, що дозволяє чітко визначити вагітних, у яких пологи природним шляхом не можливі. В цих випадках повністю обґрунтовано планування оперативного розродження (плановий КР), які у 2014 році були затверджені ВООЗ в якості стандарту для оцінки показників КР [6].

МЕТА

Мета дослідження – проаналізувати частоту та структуру показань до кесарева розтину для визначення перспективних шляхів оптимізації тактики ведення пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Здійснено аналіз структури пологів 2071 жінки, що народжували у Харківському міському перинатальному центрі (ХМПЦ) протягом у 2019–2020 рр., у тому числі 726 (35,1 %), шляхом КР. На підставі заключних діагнозів, що фіксуються в електронній базі даних ХМПЦ після закінчення стаціонарного лікування, кожна пацієнтка була віднесена до однієї з 10 груп згідно класифікації M. S. Robson [6] та здійснено аналіз структури абсолютної та відсоткової кількості жінок окремих груп, частоту КР в кожній групі, та структуру КР за окремими групами. Сукупність критеріїв, що лежать в основі класифікації M. S. Robson, дає можливість віднести пацієнтку тільки до однієї з 10 груп.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перш за все, привертає увагу той факт, що загальна частота КР у ХМПЦ перевищує загально-світові та середньо-державні показники, сягаючи 35,1 %. Це пояснюється тим, що ХМПЦ є центром ІІІ рівня допомоги, який має певні особливості, головною з яких є те, що у ХМПЦ спрямовуються багато вагітних та породіль, що мають ускладнення вагітності, обтяжений загально-соматичний та/або акушерсько-гінекологічний анамнез. Тому частота КР у цьому закладі має відрізнятися від інших спеціалізованих закладів.

В загальній структурі пологів протягом періоду, що аналізується, переважали жінки з доношеною одноплідною вагітністю, головним передлежанням плоду, спонтанною пологовою діяльністю першими (1-а група) або повторними (3-я група) пологами (у сумі 57,1 %). В 1-й групі у 12,5 %, в 3-й групі у 2,6 % жінок пологи відбулися шляхом кесарева розтину у більшості у зв’язку з екстреними показаннями (табл. 1).

Таблиця 1

Частота та структура КР (за критеріями M. S. Robson) у ХМПЦ в 2019-2020 рр. (n = 2071)

Група за критеріями M. S. Robson	Загальна кількість у групі – n (% в загальній вибірці)	КР – n (%)	
		n (% від групи)	% від КР
1-а група	694 (33,5 %)	87 (12,5 %)	12,0 %
2-а група:	383 (18,5 %)	238 (62,1 %)	32,7 %
2а	183 (8,8 %)	38 (20,8 %)	5,2 %
2б	200 (9,7 %)	200 (100 %)	27,5 %
3-я група	489 (23,6 %)	19 (3,9 %)	2,6 %
4-а група	118 (5,7 %)	60 (50,8 %)	8,2 %
4а	62 (3,0 %)	6 (9,7 %)	0,8 %
4б	56 (2,7 %)	54 (96,4 %)	7,4 %
5-а група:	197 (9,5 %)	194 (98,5 %)	26,7 %
5.1	176 (8,5 %)	173 (98,3 %)	23,8 %
5.2	21 (1,0 %)	21 (100 %)	2,9 %
6-а група	37 (1,8 %)	32 (86,5 %)	4,4 %
7-а група	31 (1,5 %)	23 (74,2 %)	3,2 %
8-а група	40 (1,9 %)	29 (72,5 %)	4,0 %
9-а група	3 (0,1 %)	3 (100 %)	0,4 %
10-а група	79 (3,8 %)	41 (51,9 %)	5,6 %

Досить велику частку в загальній структурі пологів займали жінки 2-ї групи (18,5 %), які надходили з першими пологами з доношеною одноплідною вагітністю та головним передлежанням плода, у яких були заплановані індукція пологів (2а група) або плановий кесарів розтин (2б група) (програмовані пологи). В 2б групі КР здійснено у всіх випадках (відповідно до запланованого ведення пологів), в 2а групі – КР здійснено в 20,8 % випадків, що найчастіше пояснюється невдалою індукцією пологів.

Наступною за частотою групою була 5-а (9,5 %), до якої відносять повторні пологи при доношеній одноплідній вагітності з головним передлежанням плода з наявністю одного (група 5.1) або кількох (група 5.2) рубців на матці. У всіх випадках в анамнезі цих жінок був кесарів розтин, тобто майже кожна 10-а жінка з вибірки, що аналізувалась, раніше перенесла оперативне розродження. В цій групі шляхом КР розроджені 98,5 % жінок, що відповідає найбільш розповсюдженій тактиці ведення пологів при наявності рубця на матці. Менш часто надходили жінки 4-ї групи (повторні пологи, доношена одноплідна вагітність без рубця на матці з головним передлежанням плода з запланованою індукцією пологів (4а група) (3,0 %) або запланованим КР (2,7 %). В 4б групі пологи відбувались шляхом КР в 96,4 % випадків (відповідно плану ведення пологів), в 4а групі КР здійснено у 9,7 % у зв'язку з невдалою індукцією.

Далі (у порядку зменшення частоти) знаходились жінки 10-ї групи (передчасні перші або повторні пологи, у тому числі з КР в анамнезі, при одноплідній вагітності з головним передлежанням плода) (3,8 %), з яких у 51,9 %, випадків здійснено КР; 8-а група (багатоплідна вагітність) (1,9 %), з яких 72,5 % перенесли КР; 6-а група (перші пологи при одноплідній вагітності з тазовим передлежанням плоду) (1,8 %), у 86,5 % яких пологи відбувались шляхом КР; 7-а група (повторні пологи при одноплідній вагітності з тазовим передлежанням плоду) (1,5 %), 74,2 % з яких перенесли КР. До 9-ї групи (одноплідна вагітність з косим або поперечним передлежаннями плоду) віднесено лише 0,1 % жінок, у всіх здійснено КР.

Під час аналізу структури показань до КР встановлено, що у 59,4 % випадків КР виконано при запланованому КР (2-а група) та при наявності рубця на матці (26,7 %). Значний відсоток склали жінки з тазовим або поперечним передлежанням плода (6-а, 7-а та 9-а групи), багатоплідною вагітністю (8-а група) та при передчасних пологах (10-а група), які у сумі склали 17,6 %. Тобто, у 77 % випадків пологи відбувались за загальноприйнятими показаннями, що є логічним обґрунтуванням частоти КР у ХМПЦ.

Схожі результати отримано іншими дослідниками [1]. Але є й повідомлення, про переважання КР у 1-ї групи пологів (28,1 %) з досить високою частотою пологів 3-ї групі (16,5 %), у той час як 5-а група складала 18,2 % з загальної кількості КР [3].

Теоретично зменшити частоту КР можливо у жінок 5–10-ї груп, але це не завжди доцільно, зважаючи на додаткові збільшення ризиків ускладнень у плода (6–10-а групи) та у матері (5-а група) при вагінальних пологах особливо в умовах наявності додаткових ризиків. Природне розродження у жінок цих груп вимагає застосування додаткових технічних заходів, які не завжди виправдані. Тому жінки 6–9-ї груп не чисельні (менш 2 % в загальній структурі) та скорочення частоти КР в цих групах не призведе до суттєвого зниження частоти КР в цілому.

Найбільш перспективними в аспекті зменшення частоти КР є жінки 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. В більшості випадків КР в цих групах відбувався у зв'язку з ускладненнями пологів або у зв'язку з отриманням нових даних щодо ризику ускладнень під час пологів. Серед цих жінок досить частим показанням до екстреного КР є первинна слабкість пологової діяльності (СПД) (в 1-й та 3-й групах) або слабкість СПД після невдалої індукції пологів (2а та значно рідше – 4а група). Саме цей контингент вагітних та породіль вимагає особливої уваги. З одного боку, він є резервом для зниження частоти КР, з іншого – в окремих випадках КР виконується запізніло, що призводить до важкого виснаження породіллі під час пологів, повного пригнічення скорочу-

вальної функції матки з відсутністю чутливості до окситоцину та до важких гіпоксично-ішемічних ускладнень у плода.

ВИСНОВКИ

Для обґрунтованого зниження частоти КР найбільш перспективною є група жінок з першими або повторними пологами з доношеною одноплідною вагітністю та головним передлежанням плоду (1-а та 3-я групи за M. S. Robson), а також жінки з запланованою індукцією пологів (2а та 4а групи). Ці жінки переважають в загальній структурі пологів, та складають більш 20 % в структурі КР. Планування оптимальної тактики ведення пологів у цих жінок на підставі виявлення факторів ризику та визначення контингенту жінок, у яких є доцільним комплекс профілактичних та лікувальних заходів, є шляхом зниження частоти КР.

Тому, перспективним напрямком досліджень в аспекті оптимізації визначення показань до КР є вивчення причин КР в 1-й, 2а, 3-й та 4а групах жінок згідно класифікації M. S. Robson та визначення факторів ризику екстреного КР або ускладнень вагітності, що є причиною екстреного КР.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гурьев Д. Л., Охапкин М. Б., Гурьева М. С., Кабанов И. В., Гурьева Д. Д., Асадова С. А. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона // Доктор.Ру;. 2019. № 4 (159). С. 8–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-13
2. Москвяк-Лесняк Д. Є., Красівська А. В., Жигаляк І. Т. Вивчення факторів, які впливають на зростання рівня кесаревого розтину, за період 2017–2018 рр. // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України;. 2019. № 3 (81). С. 25–29. DOI: 10.11603/1681-2786.2019.3.10587
3. Ferreira E. C., Pacagnella R. C., Costa M. L., Cecatti J. G. The Robson ten-group classification system for appraising deliveries at a tertiary referral hospital in Brazil // Int J Gynaecol Obstet. 2015. № 129 (3). P. 236–239. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.11.026
4. Martin J. A., Hamilton B. E., Osterman M. J. K. Births in the United States, 2016 // NCHS Data Brief. 2017. № 287. P.1–8. Available on: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db287.pdf
5. Li H.-T., Luo S., Trasande L., et al. Geographic variations and temporal trends in cesarean delivery rates in China, 2008-2014 // JAMA. 2017. № 317. 69–67. DOI: 10.1001/jama.2016.18663
6. Robson Classification: Implementation Manual. WHO, 2017. 52 p. Available on: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/robson-classification/en/
7. Safe prevention of the primary cesarean delivery. American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine, Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. Am J Obstet Gynecol. 2014. № 210 (3). 179–193. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.026
8. WHO statement on caesarean section rates. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015. 149–150. DOI: 10.1016/j.rhm.2015.07.007

REFERENCES

1. Guriev, D. L., Okhapkin, M. B., Gurieva, M. S., Kabanov, I. V., Gurieva, D. D., Asadova, S. A. (2019). Using the Robson Classification to Reduce Rates of Cesarean Section and Perinatal Loss in a 3A-Level Hospital. *Doctor.Ru, 4 (159)*, 8–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-13
2. Moskviak-Lesniak, D. Y., Krasivska, A. V., & Zhygaliak, I. T. (2019). Research of the Factors Which Increase Level of Caesarian Section in 2017–2018. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine, 3*, 25–29. DOI: 10.11603/1681-2786.2019.3.10587
3. Ferreira, E. C., Pacagnella, R. C., Costa, M. L., Cecatti, J. G. (2015). The Robson ten-group classification system for appraising deliveries at a tertiary referral hospital in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*, № 129 (3), 236–239. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.11.026
4. Martin, J. A., Hamilton, B. E., Osterman, M. J. K. (2017). Births in the United States, 2016. *NCHS Data Brief*, № 287, 1–8. Available on: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db287.pdf
5. Li H.-T., Luo S., Trasande L., et al. (2017). Geographic variations and temporal trends in cesarean delivery rates in China, 2008–2014. *JAMA*, *317*, 69–67. DOI: 10.1001/jama.2016.18663
6. Robson Classification: Implementation Manual. WHO, 2017. 52 p. Available on:

https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/robson-classification/en/
7. Caughey, A. B, Cahill, A. G, Guise, J. M, Rouse, D. J. (2014). Safe prevention of the primary cesarean delivery. *American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine, Am J Obstet Gynecol, 210 (3),* 179–193. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.026
8. WHO statement on caesarean section rates. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015. 149–150. DOI: 10.1016/j.rhm.2015.07.007

ANALYSIS OF FREQUENCY AND STRUCTURE OF INDICATIONS TO CESAREAN SECTION BY M.S. ROBSON CRITERIA

Grishchenko O. V., Mamedova S.

Annotation. In 2001, M. S. Robson proposed a classification based on criteria to identify pregnant women whose birth is not possible naturally. The purpose of the study is to analyze the frequency and structure of indications for caesarean section to determine promising ways to optimize the management of labor.

Materials and methods. Based on the final diagnoses, an analysis of the structure of the absolute and percentage number of women groups M. S. Robson, the caesarean section frequency in each group, and the caesarean section structure for individual groups in 2071 women giving birth in the Kharkov city perinatal center, including 726 (35,1 %), by caesarean section.

Results. The most promising in terms of reducing the frequency of cesarean section are women of the 1st, 2d and 3rd groups. In most cases, caesarean section in these groups was performed due to complications of childbirth or in connection with obtaining new data on the risk of complications during childbirth. Among these women, a rather frequent indication for emergency surgery is primary weakness of labor (in the 1st and 3rd groups) or weakness of labor after unsuccessful induction of labor (2a and much less often – 4a group). It is this contingent of pregnant women and women in childbirth that requires special attention. On the one hand, it is a reserve to reduce the frequency of cesarean section, on the other hand, in some cases, the operation is performed late, which leads to severe depletion of the woman in labor during childbirth, complete suppression of the contractile function of the uterus with a lack of sensitivity to oxytocin and to severe hypoxic-ischemic complications in the fetus.

Conclusions. To substantiate a decrease in the frequency of cesarean section, the most promising is the group of women with first or repeated births with full-term single-term pregnancy and head presentation of the fetus (groups 1 and 3 according to M. S. Robson), and with planned induction of labor (groups 2a and 4a), that make up more than 20 % of women after cesarean section. Planning the optimal tactics of labor management for these women on the basis of identifying risk factors and determining the contingent of women for whom a set of preventive and therapeutic measures is appropriate is to reduce the frequency of cesarean section.

KEY WORDS: childbirth, cesarean section, frequency, classification M. S. Robson

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gryshchenko Olga Valentinovna, MD, PhD, Full Professor, KhMAPE, Amosova st., 58, Kharkiv, Ukraine, 61176, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6 Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: ovgrischenko@yahoo.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2410-861X

Mamedova Sevindzh Shahin kizi, assistant, KhMAPE, Amosova st., 58, Kharkiv, Ukraine, 61176, e-mail: sevindzhmamedova10@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0751-0893

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРА ПОКАЗАНИЙ К КЕСАРЕВУ СЕЧЕНИЮ ПО КРИТЕРИЯМ M. S. ROBSON

Грищенко О. В., Мамедова С.

Резюме. В 2001 году M. S. Robson предложил классификацию, основанную на критериях, позволяющих определить беременных, у которых роды естественным путем невозможны.

Цель. Проанализировать частоту и структуру показаний к кесареву сечению для определения перспективных путей оптимизации тактики ведения родов.

Материалы и методы. На основании заключительных диагнозов осуществлен анализ структуры абсолютного и процентного числа женщин групп M. S. Robson, частота кесарева сечения в каждой

группе, и структуру кесарева сечения по отдельным группам у 2071 женщины, рожавшей в Харьковском городском перинатальном центре, в том числе 726 (35,1 %), путем кесарева сечения.

Результаты. Наиболее перспективными в аспекте уменьшения частоты кесарева сечения являются женщины 1-й, 2-й и 3-й групп. В большинстве случаев кесарево сечение в этих группах выполнено в связи с осложнениями родов или в связи с получением новых данных о риске осложнений во время родов. Среди этих женщин довольно частым показанием к экстренной операции является первичная слабость родовой деятельности (в 1-й и 3-й группах) или слабость родовой деятельности после неудачной индукции родов (2а и значительно реже – 4а группа). Именно этот контингент беременных и рожениц требует особого внимания. С одной стороны, он является резервом для снижения частоты кесарева сечения, с другой – в отдельных случаях операция выполняется запоздало, что приводит к тяжелому истощению роженицы во время родов, полному подавлению сократительной функции матки с отсутствием чувствительности к окситоцину и к тяжелым гипоксически-ишемическим осложнениям у плода.

Выводы. Для обоснованного снижения частоты кесарева сечения наиболее перспективной является группа женщин с первыми или повторными родами с доношенной одноплодной беременностью и головным предлежанием плода (1-я и 3-я группы по M. S. Robson), а также с запланированной индукцией родов (2а и 4а группы), которые составляют более 20 % женщин, перенесших кесарево сечение. Планирование оптимальной тактики ведения родов у этих женщин на основании выявления факторов риска и определение контингента женщин, у которых целесообразен комплекс профилактических и лечебных мероприятий, является путем снижения частоты кесарева сечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: роды, кесарево сечение, частота, классификация M. S. Robson

ІНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Грищенко Ольга Валентиновна, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой перинатологии и гинекологии, ХМАПО, ул. Амосова, 58, Харьков, Украина, 61176, ХНУ имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: ovgrischenko@yahoo.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2410-861X

Мамедова Севиндж Шахин кизи, аспирант кафедры перинатологии и гинекологии, ХМАПО, ул. Амосова, 58, Харьков, Украина, 61176, e-mail: sevindzhmamedova10@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0751-0893

УДК: 616.37-002.1-089.168 *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-03*

ПУНКЦІЙНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІДИННИМИ УТВОРЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕЧІНКИ

Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Душик Л. М., Черкова Н. В., Скалозуб Т. Є.

Резюме. Діагностика і лікування рідинних утворень печінки і підшлункової залози непаразитарного ґенезу залишається дискутабельною проблемою, незважаючи на сучасні досягнення малоінвазивної хірургії. Метою дослідження є покращення результатів хірургічного лікування хворих з рідинними утвореннями печінки і підшлункової залози непаразитарного ґенезу шляхом комплексного застосування мініінвазивних методів діагностики і хірургічного лікування. Пацієнтам виконувалися клінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження, при виконанні яких були виявлені рідинні утворення. За допомогою ультразвукового апарату лоціювали рідинну структуру, потім доплерографією визначали безсудинну зону для проходження пункційної голки. Для пункцій використовували спеціальні насадки на ультразвуковий датчик. Під місцевою анестезією виконували пункцію. Для пункції використовували голки типу Chiba, а для дренування – катетери типу Pig tail від 6 до 9 F. Терміни встановлення дренажів визначалися індивідуально, враховуючи клінічні і сонографічні ознаки, при цьому середні терміни дренування кіст підшлункової залози склали 24 ± 4,3 дні, а дренування кіст печінки – 32 ± 1,6 дні. Були визначені показання до виконання пункції під контролем сонографії, лапароскопічного методу лікування. Пункційно-дренуючі втручання виконані 53 пацієнтам з непаразитарними кістами печінки, з них дренування під ультразвуковим контролем виконано 30 пацієнтам, 23 пацієнтам виконано відеолапароскопічне дренування. Також пункційно-дренуючі втручання виконані 72 пацієнтам з псевдокістами підшлункової залози, з них дренування під УЗ контролем виконано 48 пацієнтам, 24 пацієнтам виконано відеолапароскопічне дренування. При пункційному лікуванні кіст печінки, підшлункової залози для знеболювання ні в одному випадку не використовувалися наркотичні анальгетики. Післяопераційний період більш сприятливо протікав у пацієнтів, де використовувалися черезшкірні пункційні втручання. Відразу після черезшкірних втручань під ультразвуковим контролем і з другої доби після відеолапароскопічних операцій хворі поверталися до звичних для них режимів харчування і обсягу фізичної активності. Таким чином, порівнюючи різні методи хірургічного лікування непаразитарних рідинних утворень печінки, підшлункової залози встановлено, що застосування пункційно-дренуючих методів дозволило в значній мірі поліпшити медико-соціальні показники даної групи хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лапароскопія, непаразитарні псевдокісти, печінка, підшлункова залоза, пункції, ультразвукове дослідження

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Хворостов Євген Дмитрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7167-2478

Цівенко Олексій Іванович, д.мед.наук, професор кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0839-9768

Душик Людмила Миколаївна, к.мед.н, доцент кафедри хірургічних хвороб, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: dushiklyudmila@gmail.com ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-8330-7221

Черкова Наталія Вікторівна, к. мед. н., доцент кафедри хірургічних хвороб, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: nat.vict@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-4471-4684.

Скалозуб Тетяна Євгенівна, лікар-УЗД консультативно-діагностичного відділення ХКЛ № 2 на залізничному транспорті філії «ЦОЗ» ПАТ «УКРЗАЛІЗНИЦЯ», вул. І. Муратова, 9, Харків, Україна, 61052

ВСТУП

Останні роки характеризуються неухильним зростанням панкреатиту, різноманітних і, часто, важких ускладнень і наслідків цього захворювання, таких як панкреатичні кісти, нориці і т. д. Найчастіше утворенням кіст ускладнюються важкі форми гострого деструктивного панкреатиту, при якому частота кіст досягає близько 50 % [1]. Різноманітність морфології панкреатичних кіст, зокрема стану їх стінки, характеру

© Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Душик Л. М., Черкова Н. В., Скалозуб Т. Є., 2020

вмісту, не дозволяє однозначно у всіх випадках підходити до вибору тактики лікування хворих з кістозними утвореннями підшлункової залози. Показаннями до операції і вибір її конкретного методу в значній мірі визначається стадією формування панкреатичної кісти і її стінок, а також необхідністю корекції причин розвитку панкреатиту [2]. Одним з найскладніших і невирішених питань постнекротичних кіст підшлункової залози вважається їх лікування. Багато хірургів схиляються до ранніх операцій, як тільки виставляється діагноз, з огляду на можливість розвитку ускладнень кісти [2, 3]. При сформованій фіброзній капсулі в терміни, не раніше 3–4 місяців з моменту гострого панкреатиту, методом вибору в даній ситуації є один з варіантів внутрішнього дренування. У разі розвитку загрозливих для життя ускладнень, незалежно від характеру стінок кісти, найбільш доцільним є зовнішнє дренування з активною аспірацією [4]. Черезшкірне дренування під сонографією досить ефективно при виявленні парапанкреатичних «свіжих» рідинних скупчень, в тому числі й інфікованого характеру [5].

Кісти печінки зустрічаються приблизно в 0,8 % населення, а за даними аутопсії, частота невиявлених непаразитарних кіст печінки досягає 1,86 %. Кісти печінки ділять на справжні і несправжні. Справжні кісти в печінці виникають з аберантних жовчних ходів, тобто під час ембріонального розвитку [6]. Псевдокісти печінки розвиваються після травматичного центрального або підкапсульного розриву печінки, після лікування абсцесу печінки, ехінококектомії, стінка цих утворень складається з фіброзно-зміненої тканини печінки [7].

При полікістозі печінки радикальною операцією вважається трансплантація печінки [7]. При хірургічному лікуванні кіст печінки використовують видалення кісти з її оболонками, резекцію ураженої частини печінки, висічення стінки кісти вважають умовно-радикальними операціями. Розтин і спорожнення кісти печінки, марсупіалізація кісти, цістоентеро-, цістогастроанастомоз вважають паліативними операціями. Невеликі солітарні кісти підлягають пункції або дренуванню під контролем ультразвукового дослідження або комп'ютерної томографії з подальшим введенням в просвіт склерозуючого розчину (96 % етилового спирту, 87 % розчину гліцерину). Такі загрозливі стани, як нагноєння, розрив, кровотеча в кісту є абсолютними показаннями до оперативного лікування кіст печінки. Умовно-абсолютними показаннями є гігантська кіста будь-якої локалізації (більше 10 см в діаметрі), кіста з центральним розташуванням в воротах печінки (зі здавленням жовчного тракту і/або з явищами портальної гіпертензії), кіста з вираженими проявами. Відносними показаннями є кісти великих розмірів (від 3 до 10 см у діаметрі) ізольована кіста III–IV сегментів; рецидивні кісти печінки в разі неефективності методів пункційного лікування. Хворі з кістами печінки діаметром до 3 см підлягають диспансерному спостереженню [8].

Таким чином, відсутність єдиного підходу в діагностиці та лікуванні псевдокіст підшлункової залози та печінки, а також прагнення до удосконалення діагностично-лікувальних програм обумовили наш інтерес до даної проблеми.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Поліпшити результати хірургічного лікування хворих з рідинними утвореннями печінки і підшлункової залози шляхом комплексного застосування мініінвазивних методів діагностики і хірургічного лікування.

Робота виконана відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб ХНУ імені В. Н. Каразіна «Розробка мініінвазивних методів лікування рідинних утворень паренхіматозних органів та черевної порожнини в плановій та невідкладній абдомінальній хірургії» № державної реєстрації 0109U001445.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене в клініці хірургічних хвороб ХНУ імені В.Н. Каразіна на базі хірургічного відділення ХКЛ ЗТ № 2 Філії «ЦОЗ» АТ «УЗ» з 2010 року по теперішній час. Серед 72 пацієнтів з псевдокістами підшлункової залози дренування під УЗ контролем виконано 48 пацієнтам – 1 група, а відеолапароскопічне дренування проведено 24 пацієнтам – 2 група (рис.1).

Рис.1. Оперативні втручання пацієнтам з псевдокістами підшлункової залози.

Серед цих пацієнтів 53 чоловіків і 19 жінок, середній вік склав 42,3 ± 11,6 років. Серед 53 пацієнтів з непаразитарними кістами печінки дренування під УЗ контролем виконано 30 пацієнтам – 1 група, а відеолапароскопічне дренування проведено 23 пацієнтам – 2 група (рис. 2).

Рис.2. Оперативні втручання пацієнтам з непаразитарними кістами печінки.

Серед цих пацієнтів 29 чоловіків і 24 жінки, середній вік пацієнтів склав 48,7 ± 9,4 років, в одному випадку виявлено полікістоз.

Діагностична програма включала в себе стандартне загально-клінічне, біохімічне (за уніфікованими методиками) та інструментальне обстеження (УЗД, ФГДС,

КТ, МРТ за показаннями). УЗД органів черевної порожнини виконували апаратами Toshiba Xario 200, Японія з конвексними датчиками з частотою від 2 до 5 МГц, в режимі реального часу. Під час ультрасонографії уточнювалась локалізація, кількість рідинних утворень, їх об'єм, при множинних рідинних утвореннях визначався зв'язок між ними. Надалі були визначені показання до виконання пункції під контролем ультрасонографії чи відеолапароскопічного методу лікування. Для уточнення діагнозу під контролем УЗД виконувалася пункція, аспіраційний забір матеріалу, який оцінювали макроскопічно, а також проводили цито-, гісто-, біохімічне та бактеріологічне дослідження.

Для проведення відеолапароскопічних хірургічних втручань використовували комплекти – Karl Storz, Німеччина; клінічні, біохімічні та бактеріологічні дослідження виконували в сертифікованій лабораторії.

Для пункційних маніпуляцій користувались спеціальними насадками для датчика УЗ апарату, коли пункційна голка проходить по чітко заданій траєкторії. На екрані телемонітора УЗ апарату виводили орган-мішень, за допомогою кольорового доплерівського картування визначали акустичне вікно – безсудинну зону для проходження голки для пункції (рис. 3, рис. 4). В умовах місцевої анестезії виконували пункцію. Для пункції використовували голки типу Chiba, а для дренування – катетери типу Pig tail від 6 до 9 F. Час установки дренажів визначався клінічними і сонографічними ознаками. В післяопераційному періоді проводили УЗ моніторинг: в перші 3 дні щодня, а потім за показаннями, у віддаленому періоді – через 1, 3, 6, 12 місяців.

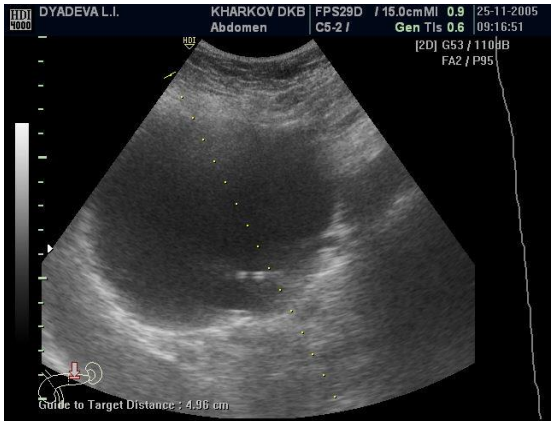


Рис. 3. Кіста підшлункової залози

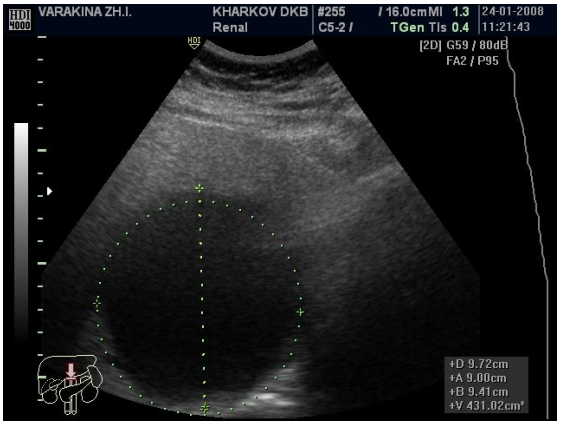


Рис. 4. Кіста печінки

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтам у яких псевдокісти підшлункової залози розташовувалися в області хвоста і тіла застосовувались пункційно-дренуючі методики. Пацієнтам у яких псевдокісти підшлункової залози розташовувалися в області голівки підшлункової залози, а також, коли безсудинне акустичне вікно не визначалося, та коли псевдокісти підшлункової залози поєднувалися з жовчнокам'яною хворобою, застосовувались відеолапароскопічні дренуючі методики. Для дренування використовували катетери типу Pig tail F9. Об´єм кістозних утворень підшлункової залози коливався від 100 до 1500 мл. У жодному разі у вмісті псевдокіст не виявлені мікроорганізми, атипові клітини, високий рівень амілази. При візуальній оцінці вмісту кіст отримано серозно-геморагічний або серозний вміст. Терміни встановлення дренажів при дренуванні під УЗ-контролем і відеолапароскопічному дренуванні склали 24 ± 4,3 дні. При мініінвазивних методиках дренування 1-шу групу пацієнтів активізували відразу, 2-гу групу пацієнтів – на наступну добу. Тобто пацієнти 1-ї групи раніше поверталися до звичного для них обсягу фізичної активності. Гнійно-септичних ускладнень не спостерігалось в жодній групі хворих з псевдокістами підшлункової залози. Проте, у одного пацієнта 1-ої групи виявлено неадекватне

дренування, що змусило в подальшому виконати відеолапароскопічне дренування. У 2-ій групі хворих у трьох пацієнтів більш функціональними виявились дренажі, що були встановлені з метою попередження виникнення затьоків та пов'язаних з ними ускладнень.

Пацієнтам у яких непаразитарні кісти печінки були більше 50 мм в діаметрі та траєкторія для пункційної голки була в безпечній (безсудинній) зоні застосовувались пункційно-дренуючі методики. Пацієнтам, у яких солітарні кісти печінки поєднувалися з жовчнокам'яною хворобою, а також, коли не визначалося безсудинне акустичне вікно, застосовувались відеолапароскопічні дренуючі методики. У хворих 2-ої групи застосовувалося відеолапароскопічне висічення оболонки кісти з деепітелізацією частини кісти, що прилягає до печінки, діатермокоагуляцією або кріоаплікацією. У 41 випадках кісти були в правій частці (V–VI сегменти), в 12 випадках – в лівій частці (III, IV сегменти); на діафрагмальній поверхні кісти виявлені в 45 випадках, на вісцеральній – в 8, проте, таке розташування не впливало на вибір методу мініінвазивного лікування. Пацієнти з кістами малих (до 25 мм в діаметрі) розмірів підлягали динамічному спостереженню. Для дренування використовували катетери типу Pig tail F6. Об'єм кіст печінки склав від 400 до 2800 мл. При оцінці вмісту кіст отримано прозорий безбарвний вміст без домішки жовчі. При відео лапароскопічних методиках дренування хворих активували на наступну добу і одразу після маніпуляції – після черезшкірних пункцій. Середній термін лікування при черезшкірних втручаннях і відеолапароскопічному дренуванні склав 32 ± 1,6 дні. Післяопераційний період у хворих, які перенесли мініінвазивні дренування перебігав легко. При дослідженні віддалених результатів після проведених втручань в терміни від 6 місяців до 10 років ніхто з пацієнтів, які були під наглядом, не висував скарг. При УЗД у 7 хворих виявлялися невеликі залишкові порожнини до 12 мм в діаметрі, які не збільшувалися в розмірах і не вимагали лікувальних заходів. Гнійних ускладнень у хворих з непаразитарними кістами печінки не спостерігалось. У двох випадках пацієнтів 1-ї групи виявлено міграцію дренажа, що змусило в подальшому виконати повторне пункційне дренування.

При пункційному лікуванні кіст печінки та підшлункової залози для знеболювання ні в одному випадку не використовувалися наркотичні анальгетики. Післяопераційний період більш сприятливо перебігав у пацієнтів, де використовувалися черезшкірні пункційні втручання. З другої доби після відеолапароскопічних операцій і відразу після черезшкірних втручань під УЗ-контролем хворі поверталися до звичних для них режимів харчування і обсягу фізичної активності.

Таким чином, найважливішим критерієм оцінки ефективності будь-якого методу лікування служать безпосередні результати − відсутність рідинних утворень при повторних УЗ спостереженнях. (рис. 5, 6).

Рис. 5. Відсутність порожнини кісти підшлункової залози після пункції

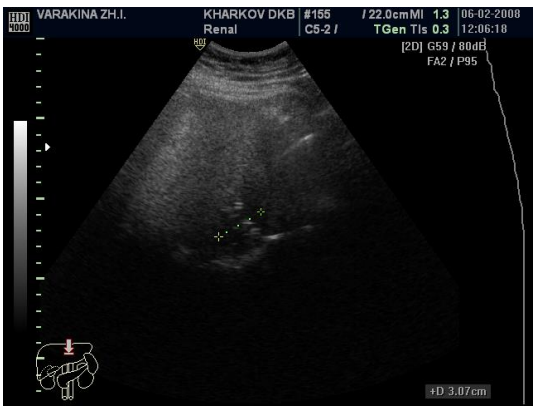


Рис. 6. Відсутність порожнини кіст печінки після пункції

ВИСНОВКИ

1. Використання пункційних дренуючих методів в комплексі з консервативною терапією для лікування псевдокіст підшлункової залози і печінки є ефективним як для лікування, так і профілактики ускладнень.

2. Застосування малоінвазивних методів дозволило в значній мірі поліпшити медико-соціальні показники даної групи хворих.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку: подальша розробка в даній галузі хірургії полягає у використанні мініінвазивних, високотехнологічних методів візуалізації рідинних утворень паренхіматозних органів та їх хірургічної корекції з метою попередження розвитку ускладнень, таких як кровотеча, перфорація та нагноєння.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Marino K. A., Hendrick L. E., Behrman S. W. Surgical management of complicated pancreatic pseudocysts after acute pancreatitis. Am. J. Surg. 2016 Jan; 211 (1): 109–14. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.07.020.
2. Шевченко Б. Ф., Бабій О. М. Результати хірургічного лікування хронічного панреатиту та кіст підшлункової залози з огляду на їх морфологічний стан на час операції. Український журнал хірургії. 2017; 1 (32): 80–90. DOI: 10.22141/1997-2938.1.32.2017.98496
3. Харьков Д. П., Федорук А. М., Савченко А. В., Руммо О. О. Псевдокисты поджелудочной железы: эффективность чрескожной миниинвазивной технологии формирования панкреатоцисто-гастроанастомоза на стенте. Анналы хирургич. гепатологии. 2015; 20 (3):117–123. doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.20153117-123
4. Ярешко В. Г., Міхеєв Ю. О., Живиця С. Г., Криворучко І. В. Диференційований підхід до вибору методу лікування псквдокіст підшлункової. Медичні перспективи. 2017; 18(XXIII/4ч.1): 124–31. doi: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4(part1).145718
5. Zerem E., Hauser G., Loga-Zec S., Kunosić S., Jovanović P., Crnkić D. Minimally invasive treatment of pancreatic pseudocysts .World J. Gastroenter. 2015 Jun; 21: 6850–60. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6850
6. Прокопчик Н. И., Цыркунов В. М. Клиническая морфология: печени доброкачественные опухоли. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16 (2) 2: 202–9. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-2-202-209
7. Мошківський Г. Ю. Методологічні та тактикотехнічні основи виконання черезшкірних ехоконтрольованих втручань . Клініч. хірургія. 2012; 9:25–8. PMID: 23285648
8. Carlos M, Sebastian U. Infected Hepatic Echinococcosis: Results of Surgical Treatment of a Consecutive Series of Patients. Surg. Infect. 2015 Oct; 16 (5): 553–7. doi: 10.1089/sur.2014.054

REFERENCES

1. Marino K. A., Hendrick L. E., Behrman S. W. Surgical management of complicated pancreatic pseudocysts after acute pancreatitis. Am J. Surg. 2016 Jan; 211 (1): 109–14. American. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.07.020.
2. Shevchenko B. F., Babiy A. M. [Results of surgical treatment of chronic pancreatitis and cysts of the pancreas in view of their morphological condition during surgery] Ukrayins`ky`j zhurnal xirurgiyi. 2017;1 (32): 80–90 Ukrainian. DOI: 10.22141/1997-2938.1.32.2017.98496
3. Khar'kov DP, Fedoruk AM, Savchenko AV, Rummo OO. [Pancreatic Pseudocysts: the Effectiveness of Percutaneous Minimally Invasive Technology of Pancreatocystogastrostomy Formation on the Stent]. Annals of HPB Surgery. 2015; 20 (3):117–123. Russian. doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.20153117-123
4. Yareshko V. G., Mikheiev I. O., Zhyvytsia S. G., Kryvoruchko I. V. [Diagnosis and differential approach to the choice of treatment of pseudocysts of the pancreas]. Medichni perspektivi. 2017; 18 (XXIII/4ч.1): 124–31.Ukrainian.doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4(part1).145718
5. Zerem E, Hauser G, Loga-Zec S, Kunosić S, Jovanović P , Crnkić D. Minimally invasive treatment of pancreatic pseudocysts. World J. Gastroenter. 2015 Jun; 21: 6850–60. Bosnia Herzegovina. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6850
6. Prokopchik N. I., Tsyrkunov V. M. [Clinical morphology of liver: benign tumors]. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16 (2) 2: 202–9. Belarusian. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-2-202-209

7. Moshkivs'kyĭ H Iu. [Methodological and Tactico-Technical Basics of Transcutaneous Echocontrolled Interventions]. Klin Khir. 2012 Sep; (9): 25–8. Ukrainian. PMID: 23285648
8. Carlos M, Sebastian U. Infected Hepatic Echinococcosis: Results of Surgical Treatment of a Consecutive Series of Patients. Surg. Infect. 2015 Oct; 16 (5): 553–7. American. doi: 10.1089/sur.2014.054

PUNCTURE METHODS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH FLUID FORMATIONS OF THE PANCREAS AND LIVER

Khvorostov Ye.D., Tsivenko A. I., Dushyk L. N., Cherkova N. V., Skalozub T. Ye.

Summary. Diagnosis and treatment fluid formations of the liver and pancreas non-parasitic genesis remains a controversial issue, despite current advances in minimally invasive surgery. The aim of the study is to improve the results of surgical treatment of patients with fluid formations of the liver and pancreas non-parasitic genesis through the integrated use of mini-invasive methods of diagnosis and surgical treatment. Patients were carried out clinical, instrumental, laboratory methods of examination, in the course of which liquid formations were revealed. With the help of ultrasound of the apparatus the liquid structure was elucidated, then dopplerography determined the non-vascular zone for passing the puncture needle. For punctures we used special nozzles on the ultrasonic sensor. The puncture was performed under local anesthesia. Chiba-type needles were used for the puncture, and Pig tail catheters from 6 to 9 F were used for drainage. The timing of the puncture was determined individually, taking into account clinical and sonographic signs, with the average time of drainage of pancreatic cysts being 24 ± 4,3 days, and drainage of liver cysts – 32 ± 1,6 days. Indications for puncture under the control of sonography and laparoscopic treatment were determined. Puncture-draining interventions were performed in 53 patients with non-parasitic liver cysts, of which 30 patients were drained under ultrasound control, and 23 patients underwent video laparoscopic drainage. Also punctuation-drainage interventions were performed in 72 patients with pseudo-pancreatic cysts, of which ultrasonic drainage was performed in 48 patients, 24 patients had video laparoscopic drainage. In the case of puncture treatment of liver cysts and pancreas, narcotic analgesics were not used for pain relief. The postoperative period was more favorable in patients where percutaneous puncture interventions were used. Immediately after percutaneous interventions under ultrasound control and from the second day after videolaparoscopic operations, patients returned to their usual diet and volume of physical activity. Thus, comparing different methods of surgical treatment of non-parasitic fluid formations of the liver and pancreas it was established that application of puncture-draining methods allowed to improve significantly medical and social indices of this group of patients.

KEY WORDS: laparoscopy, non-parasitic pseudocysts, liver, pancreas, puncture, ultrasound

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Khvorostov Yevgen, MD, PhD, Full Professor, Head of department surgical diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052,
e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7167-2478

Tsivenko Olexii, MD, PhD, Full Professor, Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0839-9768

Dushyk Liudmyla, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: dushiklyudmila@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-8330-7221

Cherkova Nataliia, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: nat.vict@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-4471-4684.

Skalozub Tatyna, MD, The Consultative and Diagnostic department of the Kharkiv Railway Clinical Hospital N2 of branch «Health Center» of the joint stock company «Ukrainian Railway», 9, str. Igora Muratova, Kharkiv, Ukraine, 61052

ПУНКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЖИДКОСТНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕЧЕНИ

Хворостов Е. Д., Цивенко А. И., Душик Л. Н., Черкова Н. В., Скалозуб Т. Е.

Резюме. Диагностика и лечение жидкостных образований печени и поджелудочной железы непаразитарного генеза остается дискутабельной проблемой, несмотря на современные достижения малоинвазивной хирургии. Целью исследования является улучшение результатов хирургического лечения больных с жидкостными образованиями печени и поджелудочной железы непаразитарного генеза путем комплексного применения миниинвазивных методов диагностики и хирургического лечения. Пациентам выполнялись клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, при выполнении которых были выявлены жидкостные образования. При помощи УЗ аппарата лоцировали жидкостную структуру, затем допплерографией определяли бессосудистую зону для прохождения пункционной иглы. Для пункций использовали специальные насадки на ультразвуковой датчик. Под местной анестезией выполняли пункцию. Для пункции использовали иглы типа Chiba, а для дренирования – катетеры типа Pig tail от 6 до 9 F. Сроки установки дренажей определялись индивидуально, учитывая клинические и сонографические признаки, при этом средние сроки дренирования кист поджелудочной железы составили 24 ± 4,3 дня, а дренирования кист печени – 32 ± 1,6 дня. Были определены показания к выполнению пункции под контролем сонографии, лапароскопического метода лечения. Пункционно-дренирующие вмешательства выполнены 53 пациентам с непаразитарными кистами печени, из них дренирование под ультразвуковым контролем выполнено 30 пациентам, 23 пациентам выполнено видеолапароскопическое дренирование. Также пункционно-дренирующие вмешательства выполнены 72 пациентам с псевдокистами поджелудочной железы, из них дренирование под УЗ контролем выполнено 48 пациентам, 24 пациентам выполнено видеолапароскопическое дренирование. При пункцинном лечении кист печени, поджелудочной железы для обезболивания ни в одном случае не использовались наркотические анальгетики. Послеоперационный период более благоприятно протекал у пациентов, где использовались чрескожные пункционные вмешательства. Сразу после чрескожных вмешательств под ультразвуковым контролем и со вторых суток после видеолапароскопических операций, больные возвращались к привычным для них режимам питания и объемам физической активности. Таким образом, сравнивая различные методы хирургического лечения непаразитарных жидкостных образований печени, поджелудочной железы установлено, что применение пункционно-дренирующих методов позволило в значительной степени улучшить медико-социальные показатели данной группы больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лапароскопия, непаразитарные псевдокисты, печень, поджелудочная железа, пункции, ультразвуковое исследование

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хворостов Евгений Дмитриевич, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7167-2478

Цивенко Алексей Иванович, д.мед.н., профессор кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0839-9768

Душик Людмила Николаевна, к. мед. н., доцент кафедры хирургических болезней, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: dushiklyudmila@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-8330-7221

Черкова Наталия Викторовна, к. мед. н, доцент кафедры хирургических болезней, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: nat.vict@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-4471-4684.

Скалозуб Татьяна Евгеньевна, врач-УЗИ консультативно-диагностического отделения ХКБ № 2 на железнодорожном транспорте филиала «ЦОЗ» ПАО «УКРЗАЛІЗНИЦЯ», ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052

УДК: 616.37-002-036.11-07 *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-04*

МІНІІНВАЗИВНІ ВТРУЧАННЯ В ЕТАПНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ, ЩО УСКЛАДНЕНА МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Захарченко Ю. Б., Бичков С. О., Гриньов Р. М.

Одним з найбільш загрозливих ускладнень жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) є механічна жовтяниця (МЖ), яка призводить до розвитку печінково-ниркової недостатності. Прогресування останньої запускає каскадний процес, що приводить до розвитку поліорганної недостатності та вкрай обтяжує стан хворих. Це потребує необхідності надання хірургічної допомоги в терміновому порядку. В роботі проаналізовано результати хірургічного лікування 386 пацієнтів з приводу різних форм ЖКХ ускладненої МЖ. При використанні в діагностичній програмі комбінації ультразвукового, ендоскопічного та променевого досліджень для візуалізації причини МЖ на тлі ускладненого перебігу ЖКХ дало можливість майже у 100 % випадків поставити коректно діагноз та провести етапне мініінвазивне хірургічне лікування: І-й етап містив проведення ендоскопічних ретроградної холангіопанкреатікографії, папилосфінктеротомії з холедохолітотракцією, санацією та назобіліарним дренуванням холедоха; на ІІ-му етапі у 324 (83,94 %) пацієнтів була виконана лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ). Для запобігання ускладнень і діагностичних помилок перед транс-дуоденальними маніпуляціями та втручаннями проводили комплексне консервативне лікування (інфузійна терапія з введенням аналогів соматостатину, інгібіторів протеаз і протонової помпи, спазмолітиків, анальгетиків). В подальшому інтенсивна терапія була направлена на пригнічення запалення й інфекції в жовчних протоках, корекцію метаболічних порушень, детоксикацію організму, лікування, в першу чергу, печінкової недостатності та інших системних і органних порушень. Серед наявних ускладнень і їх комбінацій провідне місце займала печінково-ниркова недостатність, яка спостерігалась у 108 (27,98 %), гнійно-септичні ускладнення – 12 (3,11 %) хворих. Післяопераційна летальність серед усіх хворих сягала 1,81 %.

Впроваджена тактика широкого використання комбінації високоінформативних методів діагностики та етапного мініінвазивного лікування характеризується високою ефективністю та позитивними результатами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мініінвазивні втручання, етапне лікування, механічна жовтяниця, ендоскопічна папілосфинктеротомія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатікографія, лапароскопічна холецистектомія

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Хворостов Євген Дмитрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7167-2478

Цівенко Олексій Іванович, д.мед.наук, професор кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0839-9768

Захарченко Юрій Броніславович, к.мед.н., доцент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: zaharyb@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7577-5068

Бичков Сергій Олександрович, д.мед.н., професор кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5413-3536

Гриньов Роман Миколайович, к.мед.н., доцент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052,
e-mail: roman.m.grinjov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6527-4238

ВСТУП

Механічна жовтяниця (МЖ) відноситься до найбільш серйозних ускладнень захворювань органів панкреатодуоденальної зони, яка різко обтяжує стан хворих і призводить до розвитку печінково-ниркової недостатності, тромбоцитопенії, геморагічного синдрому, гнійного холангіту, абсцесів печінки тощо [1, 3, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14].

Частка хворих з МЖ становить 18 % і більше від загальної кількості хірургічних

© *Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Захарченко Ю. Б., Бичков С. О., Гриньов Р. М., 2020*

хворих з патологією жовчовивідних шляхів [2, 6, 9, 11]. У структурі причин МЖ превалюють: холедохолітіаз – 35–42 % випадків; пухлини і захворювання (гострий і хронічний панкреатит, кісти) підшлункової залози (30–35 %); пухлинні і непухлинні захворювання жовчних проток (близько 27 %); пухлини позапечінкових жовчних проток (10–12 %), рак великого сосочка дванадцятипалої кишки (1–2 %), метастатичне ураження печінки (1–5 %) [4, 8, 11]. В еру хірургічного лікування жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) зростає питома вага синдрому МЖ в наслідок ятрогенних ушкоджень жовчних проток, які в 90 % випадків виникають під час виконання холецистектомії (в останні роки, переважно під час лапароскопічної холецистектомії) [4, 11]. Ятрогенні пошкодження є причиною рубцевих змін позапечінкових жовчних проток в 82–97 % випадків [4]. При рубцевих стриктурах жовчних протоків МЖ розвивається в 70–92,5 % спостережень [4, 6].

Стрімке зростання показників пігментного обміну і, як наслідок, розвиток печінково-ниркової недостатності вимагають від хірургів проведення корекції жовчовідведення в ургентному порядку. При цьому частота ускладнень після операцій на висоті МЖ становить 24–54 %, летальність – 7–45 %, а при розвитку гострого холангіту та біліарного сепсису сягає 80–90 % [1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 14]. Сучасна тенденція у корекції МЖ полягає у обранні індивідуалізованої тактики лікування з використанням різних методів біліодренування, з проведенням одно- або двоетапних хірургічних втручань.

МЕТА

Мета дослідження – розробка діагностично-лікувальної тактики ведення хворих з ускладненим перебігом ЖКХ, у яких розвинулась МЖ, шляхом застосування променевих, ендоскопічних діагностичних методик та етапних мініінвазивних втручань.

Робота виконана відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб Харківського національ-ного університету імені В. Н. Каразіна «Розробка малоінвазивних оперативних втручань у лікуванні хворих на жовчнокам’яну хворобу, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки», № 0100U005308.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІЖДЕННЯ

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 386 пацієнтів з приводу різних форм ЖКХ, ускладненої МЖ, що становить 11,86 % від загальної кількості пролікованих за даний період хворих на ЖКХ – 3256, в клініці хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна на базі хірургічного відділення Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 Філія «Центр охорони здоров’я» АТ «Українська залізниця» з 2010 по 2019 роки. В дослідження були включені хворі з ускладненим перебігом ЖКХ, у яких на тлі холедохолітіазу розвилась МЖ. Всім хворим були виконані різні види оперативних втручань, але в більшості випадків була обрана етапна тактика мініінвазивної корекції, а саме − ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) + ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) з холедохолітотракцією, внутрішньо-протоковою механічною літотрипсією та санацією і назобіліарним дренуванням холедоху з подальшим проведенням лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). Жінок було 218 (56,48 %), чоловіків 168 (43,52 %). Середній вік хворих становив 56 ± 3,4 року. Хронічний калькульозний холецистит встановлено у 105 (27,20 %), різні морфологічні форми гострого калькульозного холециститу у 281 (72,80 %), анамнез захворювання склав 8 ± 5,4 роки.

Діагностична програма включала в себе стандартне лабораторне загально клінічне, біохімічне (за уніфікованими методиками) і інструментальне обстеження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) виконані всім пацієнтам), ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ), комп’ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) ОЧП та МРТ холаніографія − за показаннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Першим діагностичним етапом для визначення раціональної подальшої діагностичної програми та формування

адекватної лікувальної тактики у хворих з МЖ використовували в невідкладному порядку УЗД ОЧП з детальним дослідженням органів панкреатогепато-дуоденальної зони та біліарного тракту. Оцінка стану жовчовивідних протоків у хворих з синдромом МЖ має першочергове значення, через те, що їхнє розширення в наслідок біліарної гіпертензії становить собою кардинальну ознаку вказаного синдрому. УЗД ОЧП проводили в найбільш короткий термін від надходження до клініки, не використовуючи спеціальних методів підготовки до дослідження. У випадку відсутності достатньої інформативності першого дослідження, проводили повторні етапні УЗД з оцінюванням динаміки ультразвукової картини. При УЗД, в першу чергу, оцінювали наявні зміни в жовчному міхурі, присутність в порожнині ехопозитивних включень (конкрементів), ультразвукової тіні від них, виразність запальних і деструктивних процесів в стінці міхура. Менш інформативною була діагностика холедохолітіазу, рівень її досягав 48,19 % (186 пацієнтів). Можливість визначення наявних конкрементів у холедоху напряму залежать від розмірів останніх та їх щільності, місця їх локалізації і міри розширення холедоха. Найбільш часто визначались конкременти верхньої і середньої третини розширеного гепатікохоледоха в умовах біліарної гіпертензії. З огляду на оцінку етіологічних чинників, що призводять до синдрому МЖ найбільш часто був діагностований холедохолітіаз, окрім того визначено у пацієнтів наявність стенозу великого дуоденального сосочку, компресія холедоха із зовні запальним інфільтратом при перихолециститі, компресія холедоха конкрементом міхурової протоки, гартманової кишені (синдром Міріззі) чи лімфатичними вузлами при перихоле-дохеальному лімфаденіті.

В тих випадках, коли УЗД виявлялось не достатньо інформативним, головним чином через гіперпневматоз кишечника, до діагностичної програми включали комп'ютерну томографію (КТ), а в деяких випадках ядерномагнітнорезонансне (МРТ) дослідження гепатопанкреатобіліарної зони. Слід наголосити, що МРТ холангіографія є найбільш інформативним та безпечним методом дослідження жовчовивідних шляхів у пацієнтів із «сумнівним» діагнозом та високим ризиком розвитку ускладнень після проведення ЕРХПГ.

Методи прямого контрастного дослідження жовчних проток залишаються найбільш інформативним і доступним методом виявлення причини МЖ. В своїй роботі ми використовували ЕРХПГ. Основним показанням до її виконання був синдром МЖ і біліарної гіпертензії, який діагностували при проведенні клініко-лабораторного обстеження та даних УЗД ОЧП. Для запобігання ускладнень і діагностичних помилок перед транс-дуоденальними маніпуляціями та втручаннями проводили комплексне консервативне лікування (інфузійна терапія з введенням аналогів соматостатину, інгібіторів протеаз і протонової помпи, спазмолітиків, анальгетиків). Під час виконання ЕРХПГ використовували контрастні препарати в розведенні, а на фінальному етапі дослідження проводили відмивання протоків від контрастного препарату.

В нашій роботі ми дотримуємося наступної лікувальної тактики. По-перше, хірургічна декомпресія жовчовивідних шляхів і усунення біліарної обструкції. По-друге, інтенсивна інфузійна терапія направлена на пригнічення запалення і інфекції в жовчних протоках, корекцію метаболічних порушень, детоксикацію організму, лікування в першу чергу печінкової недостатності та інших системних і органних порушень.

В лікувальній програмі пацієнтів з МЖ на першому етапі використовували відеодуоденоскопічні транспапілярні втру-чання, у 336 (87,05 %) хворих серед яких ендоскопічна декомпресія жовчних шляхів стала першим етапом в комплексі лікувальних втручань. Ми вважаємо, що на даний час не існує абсолютних протипоказань до проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії (ЕПСТ) з холедо-холітотракцією (літотрипсією), наступним стентуванням чи назобіліарним дренуванням (НБД) протокової системи. Транспапілярні втручання прагнули виконувати в найбільш короткий термін від надходження пацієнта до клініки. Показанням до її проведення вважали визначену при УЗД патологію жовчовивідної системи: розширення

жовчних протоків, конкременти гепатикохоледоха, гострий біліарний панкреатит, компресія жовчних проток ззовні. У більшості пацієнтів − 299 (88,99 %), яким була проведена ЕРХПГ, ЕПСТ виконувалась канюляційним способом з інструментальною санацією гепатікохоледоха. Інструментальну санацію гепатікохоледоха виконували шляхом захоплення корзинкою Дорміа і тракції в дванадцятипалу кишку палу кишку конкрементів. Для конкрементів великих розмірів використовували механічну літотрипсію літотриптором фірми «Olympus», Японія. Вказана методика проста в виконанні і зручна, оскільки може бути використана безпосередньо в процесі ендоскопічного втручання. Але великі і щільні конкременти не можуть бути видалені у такий спосіб. Від інструментальної санації гепатікохоледоха ми відмовлялись у тих випадках, коли вочевидь були великі конкременти, в тому числі множинні діаметром більше 20 мм, при наявному звуженні інтрапанкреатичної ділянки холедоха, при неможливості за об'єктивних причин виконати адекватного за довжиною папілотомного розтину, при наявності кровотечі, що потребувала додаткових ендоскопічних маніпуляцій. З метою запобігання ускладнень при виконанні ЕПСТ ми використовуємо комплекс профілактичних заходів: призначення комплексної терапії (акцент зроблено вище); для профілактики заклинення невидаленого конкремента після втручання використовували назобіліарне дренування з заведенням дренажу вище рівня перешкоди.

Використані методи ендоскопічної корекції холестазу виявились неефективними у 50 (12,95 %) випадках. Серед чинників невдач ми визначили наступні: наявність в гепатікохоледоху великих, а іноді гігантських конкрементів; множинний холедохолітіаз поєднаний з наявністю жовчного сладжу; неадекватна по довжині папілотомія через наявність анатомічних аномалій в ділянці великого дуоденального сосочка; невдалі спроби проведення механічної літотрипсії великих конкрементів чи безрезультатні спроби захоплення їх корзинкою Дорміа. Позитивні результати використання транспапілярних втручань спостерігали у 336 (87,05 %) випадках. При цьому конкременти видалені у 270 (69,95 %) пацієнтів, а у 66 (17,10 %) вдалось досягти адекватної декомпресії біліарного тракту, знизити рівень білірубінемії і зняти симптоми гострого гнійного холангіту. Отримані результати дозволяють вважати відеодуоденоскопічні транспапілярні втручання методом вибору в лікуванні хворих на механічну жовтяницю. Із ускладнень вказаного втручання спостерігалась гіперамілаземія у 197 (51,04 %) хворих, а також незначну кровотечу з папілотомного розтину, яка не потребувала додаткових маніпуляцій і зупинилась в ході втручання. Використання вдумливого і обережного підходу до оцінки можливостей транспапілярних втручань, а також виключення прагнення за всяку ціну досягти бажаного результату, дозволило нам уникнути тяжких ускладнень, таких, як панкреонекроз, ретродуоденальна перфорація, масивна дуоденальна кровотеча, вклинення невидаленого конкремента в розтин сосочка (використання назобіліарного дренажа).

Мікрохолецистостомію (МХС) під контролем УЗД використовували у пацієнтів похилого і старечого віку з високим анестезіологічно-операційним ризиком через наявність супутньої патології, як правило на стадії декомпенсації, виконано у 19 (4,92 %) випадках. Фактично МХС під УЗ контролем у цих випадках стала альтернативою невідкладному хірургічному втручанню і була направлена, перш за все, на усунення небезпечних для життя пацієнта ускладнень і створення сприятливих умов для успішного проведення радикальної операції. Однак, ефективність вказаної методики при лікуванні пацієнтів з МЖ може бути неадекватною за рахунок повної обструкції міхурової протоки, або недостатньої її дренуючої функції. Тому МХС під УЗД ми виконували за наступними показаннями: гострий калькульозний холецистит у хворих з високим операційним ризиком; механічна жовтяниця у пацієнтів, у яких попередньо виявилось неефективним або технічно неможливим відеодуоденоскопічне транспапілярне втручання.

У 15 (78,95 %) пацієнтів, яким була виконана МХС під контролем УЗД, вдалось досягти контрастування протокової системи і діагностувати холедолітіаз. Використання МХС під УЗД в деяких випадках дало змогу

відмовитися від невідкладної лапаротомії і виконати радикальну операцію лапароскопічним доступом після усунення МЖ та холангіту, покращення та стабілізації загального стану пацієнта, а також провести санацію холедоха з використанням транспапілярних дуоденоскопічних втручань. Однак, у 2 (10,53 %) пацієнтів після накладання МХС відзначали підтікання жовчі в черевну порожнину поруч з встановленим транспечінковим дренажем. Причиною цього ускладнення, на наш погляд, була гіпертензія в жовчних шляхах на тлі дистрофічних змін в паренхімі печінки, внаслідок чого не забезпечувалась герметичність пункційного каналу.

ЛХЕ в плановому, або відтермінованому порядку з приводу хронічного та різних форм гострого калькульозного холециститу, як ІІ-й етап хірургічного лікування виконана у 324 (83,94 %) пацієнтів, при цьому на І-му етапі лікування було досягнуто усунення холедохолітіазу (стенозу термінального відділу холедоха), регресу біліарної гіпертензії і запального процесу жовчного міхура й жовчовивідних шляхів за допомогою використання різних методів мініінвазивної санації та декомпресії біліарного тракту. Решті – холецистектомія, холедохолітотомія, санація та дренування холедоха виконані з лапаротомного доступу.

В ургентному порядку (62 хворих – 16,06 %) холецистектомію виконували у разі деструктивних змін у стінці жовчного міхура з наявністю перитонеальних симптомів та скупченням рідинного компоненту у вільній черевній порожнині. У 16 (4,15 %) пацієнтів серед цієї групи хворих нами були, з успіхом, застосовані інтраопераційно ЕПСТ + холедохолітотракція та назобіліарне дренування холедоха. Дренуванням підпечінкової зони закінчували всі оперативні втручання перш за все з метою контролю герметичності жовчних протоків з огляду на біліарну гіпертензію. При наявності гострого запального процесу дренажі видаляли через три доби після оперативного втручання, а при хронічному холециститі – наступної доби, за умов відсутності виділень з них. З наявних ускладнень, слід зазначити, незначне підтікання жовчі по дренажу підпечінкової ділянки, яке зупинялось самостійно протягом декількох діб післяопераційного періоду, серому післяопераційної рани пупкової ділянки. До конверсії прийшлось звернутись внаслідок наявності щільного запального інфільтрату в зоні гепатодуоденальної зв'язки.

Через лапаротомний доступ хірургічні втручання були виконані після тимчасової ліквідації механічної жовтяниці і регресу гострого запального процесу в біліарному тракті пацієнтам, яким не вдалось мініінвазивними втручаннями остаточно усунути причину порушення пасажу жовчі. При неможливості усунення МЖ мініінвазивними способами, зростанні білірубінемії та прогресуванні печінково-ниркової недостатності оперативні втручання виконували в ургентному порядку на висоті МЖ та гострого гнійного холангіту. У 12 (3,11 %) хворих всі методи мініінвазної корекції МЖ були безуспішними, тому після передопераційної підготовки вони були прооперовані. В програму втручання було включено холецистектомію і холедохолітотомію з санацією жовчовивідних шляхів і наступним зовнішнім, або зовнішньо-внутрішнім дренуванням холедоха, в окремих випадках (при діаметрі холедоха більше 2 см. і множинному холедохолітіазі – проведене накладання холедоходуоденоанастомозу).

Безускладнений перебіг післяопераційного періоду, у цій найбільш тяжкій групі хворих, спостерігався в 69 % випадків. Серед наявних ускладнень і їх комбінацій провідне місце займала печінково-ниркова недостатність, яка спостерігалась у 108 (27,98 %), гнійно-септичні ускладнення 12 (3,11 %) хворих. Післяопераційна летальність серед усіх хворих сягала 1,81 %, але слід наголосити, що у всіх померлих пацієнтів (7 хворих), причиною смерті стали декомпенсація печінково-ниркової та поліорганної недостатності. Тобто, серед цієї групи тяжких хворих летальність досягала 6,48 %.

Отримані результати лікування хворих на ЖКХ, яка ускладнена розвитком механічної жовтяниці та на її тлі печінкової недостатності цілком корелюють з даними вітчизняних та закордонних дослідників [1, 2, 3, 8, 12, 13].

Використання інтраопераційної холангіоскопії при холедохолітіазі та холедохолітотомії, як альтернативи холангіографії, дозволяє з високим рівнем достовірності оцінити наявність в

порожнині протоків конкрементів і ступінь розвитку запальних та інших змін слизової оболонки. Метод забезпечує можливість прицільно захватити і видалити конкремент, а також, при потребі, виконати холангіобіопсію.

ВИСНОВКИ

1. Механічна жовтяниця відноситься до одного з найбільш загрозливих ускладнень жовчнокам'яної хвороби, яка привела до розвитку печінково-ниркової недостатності у 27,98 % випадків.

2. Використання в діагностичній програмі комбінації ультразвукового, ендоскопічного та променевого дослідження для візуалізації причини МЖ на тлі ускладненого перебігу ЖКХ дає можливість майже у 100 % випадків поставити коректно діагноз.

3. Проведення етапного мініінвазивного лікування ЖКХ ускладненої розвитком МЖ з широким використанням на І-му етапі ендоскопічної папілосфінктеротомії з холедохолітотракцією (літотрипсією), наступним стентуванням чи назобіліарним дренуванням протокової системи у 87,05 % пацієнтів дало можливість усунути або зменшити гіпербілірубінемію та стабілізувати стан і в подальшому провести лапароскопічну холецистектомію.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку. Подальша розробка в даній галузі хірургії полягає у використанні малоінвазивних, високотехнологічних методів візуалізації причини обструкції та відновлення пасажу жовчі або налагодженні жовчовідведення з метою недопущення або вчасної корекції печінкової та поліорганної недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Даценко Б. М., Тамм Т. И., Борисенко В. Б. Коррекция печеночной дисфункции у больных при обтурационной желтухе. *Клінічна хірургія.* 2013. Вип. 4. С. 9–12.
2. Десятерик В. І., Котов О. В., Мамчур Д. В. Шляхи поліпшення хірургічного лікування механічної жовтяниці на тлі жовчнокам'яної хвороби. *Український журнал хірургії.* 2017. Вип. 32. С. 100–105. DOI:10.22141/1997-2938.1.32.2017.98500.
3. Дзюбановський І. Я. Профілактика печінкової недостатності у хворих з синдромом обтураційної жовтяниці. *Клінічна хірургія.* 2013. Вип. 4 (Додаток). С. 20.
4. Кулезнева Ю. В., Израилов Р. Е., Куприянов Е. Ю., Кириллова М. С., Смирнов Е. А., Слизовский И. А. Нитиноловые стенты при доброкачественных стриктурах и повреждениях желчных протоков: ДА или НЕТ? *Анналы хирургической гепатологии.* 2013. Вип. 3. С. 61.
5. Ничитайло М. Ю. Огородник П. В., Дейниченко А. Г. [та ін.]. Алгоритм диференційної і топічної діагностики обтураційної жовтяниці та мініінвазивної корекції прохідності магістральних жовчовивідних шляхів. *Клінічна хірургія.* 2012. Вип. 2. С. 5–10.
6. Ничитайло М. Ю., Бурий О. М., Терешкевич І. С. [та ін.]. Ендосонографія в діагностиці дистального біліарного стенозу. *Клінічна хірургія.* 2013. Вип. 11. С. 9–13.
7. Сипливый В. А., Евтушенко Д. В., Наумова О. В. [и др.]. Морфологические изменения печени при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, в зависимости от ее длительности. *Клінічна хірургія.* 2016. Вип. 2. С. 20–23.
8. Al-Jiffry Bilal O., Abdeen Elfateh, Tariq Chundrigar, Bassem Othman, Owaid AlMalki, Fares Rayza, Hashem Niyaz, Hesham Elmakhzangy, Mohammed Hatem. Non-invasive assessment of choledocholithiasis in patients with gallstones and abnormal liver function. *World J Gastroenterol.* 2013. Вип. 19(35). P. 5877–5882. DOI:10.3748/wjg.v19.i35.5877.
9. Chang-Hwan Park. The Management of Common Bile Duct Stones. *Korean J Gastroenterol.* 2018. Вип. 71(5). P. 260–263. DOI:10.4166/kjg.2018.71.5.260.
10. Ayman El Nakeeb, Ahmad M Sultan, Emad Hamdy, Ehab El Hanafy, Ehab Atef, Tarek Salah, Ahmed A El Geidie, Tharwat Kandil, Mohamed El Shobari, and Gamal El Ebidy. El Nakeeb Ayman Intraoperative endoscopic retrograde cholangio-pancreatography: A useful tool in the hands of the hepatobiliary surgeon. *World J Gastroenterol.* 2015. Вип. 21(2). P. 609–615. DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.609.
11. Jean-Marc Dumonceau, Angelo Andriulli, B. Joseph Elmunzer, Alberto Mariani, Tobias Meister, Jacques Deviere, Tomasz Marek, Todd H. Baron, Cesare Hassan, Pier A. Testoni, Christine Kapral. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014. *Endoscopy.* 2014. Вип. 46. P. 799–815. doi:10.1055/s-0034-1377875.
12. Manash Ranjan Sahoo, Anil T Kumar, Aashish Patnaik. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP

followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *Journal of Minimal Access Surgery.* 2014. Vol. 10, №. 3. P. 139-143. DOI:10.4103/0972-9941.134877.
13. Naumowicz Eryk, Jacek Białecki, and Krzysztof Kołomecki. Results of treatment of patients with gallstone disease and ductal calculi by single-stage laparoscopic cholecystectomy and bile duct exploration. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014. Vol. 9(2). P. 179–189. DOI:10.5114/wiitm.2014.41629.
14. Yong Zhou, Wen-Zhang Zha, Xu-Dong Wu, Ren-Gen Fan, Biao Zhang, Yong-Hua Xu, Cheng-LinQin, JingJia. Three modalities on management of choledocholithiasis: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery.* 2017. Vol. 44. P. 269–273. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.06.032.

REFERENCES

1. Datsenko, B. M., Tamm, T. I., Borysenko, V. B., Kramarenko, K. A. (2013). Hepatic dysfunction correction in patients, suffering obturation jaundice. *Klinicheskaia khirurgiia,* 4, 9–12. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Oleksandra_Oleshchuk2/publication/282009049_Protective_effect_of_ischemic_preconditioning_on_hepatic_state_in_its_ischemic-reperfusion_injury/links/563635c908ae88cf81bd0fec/Protective-effect-of-ischemic-preconditioning-on-hepatic-state-in-its-ischemic-reperfusion-injury.pdf#page=9. [in Russian].
2. Desiaterik, V. I., Kotov, A. V., Mamchur, D. V. (2017). Ways to improve the resalts of surgical treatment for obstructive jaundice on the background of gall stone disease. *Ukrainian Journal Of Surgery,* 32 100–105. DOI: 10.22141/1997–2938.1.32.2017.98500. [in Ukrainian].
3. Dzyubanovsky, I. Ya., Maksimlyuk, V. I., Dzyubanovsky, O. I., Haley, N. M., Smachylo, I. I., Sinoverskiy, L. V. (2013). Profilaktyka pechinkovoyi nedostatnosti u khvorykh z syndromom obturatsiynoyi zhovtyanytsi. *Klinicheskaia khirurgiia,* 4, P. 20. [in Ukrainian].
4. Kulezneva, Yu. V., Yzraylov, R. E., Kupryianov, E. Yu., Kyryllova, M. S., Smyrnov, E. A., Slyzovskyi, Y. A. (2013). Nitinol stents for benign strictures and damage to the bile ducts: YES or NO? *Annals of surgical hepatology,* 3, 61. Retrieved from http://vidar.ru/Article.asp?fid=ASH_2013_3_61. [in Russian].
5. Nichitaylo, M. E., Ohorodnyk, P. V., Deinychenko, A. H. (Eds.). (2012). Algorithm of differentiation and topical diagnostics of obturation obstruction and minimally invasive correction of magistral zhovchivivnyh grooms. *Klinicheskaia khirurgiia,* 2, 5–10. [in Russian].
6. Nichitaylo, M. E., Buryi, O. M., Tereshkevych, I. S. (Eds.). (2013). Endosonography in the diagnosis of distal biliary stenosis. *Klinicheskaia khirurgiia,* 11, 9–13. [in Russian].
7. Syplyvyi, V. A., Evtushenko, D. V., Evtushenko D. V. (Eds.). (2016). Morphological changes in the liver with obstructive jaundice due to choledocholithiasis, depending on its duration. *Klinicheskaia khirurgiia,* 2, 20–23. [in Russian].
8. Al-Jiffry, B. J., Elfateh, A., Chundrigar, T. (Eds.). (2013). Non-invasive assessment of choledocholithiasis in patients with gallstones and abnormal liver function. *World J Gastroenterol, 19(35),* 5877–5882. DOI:10.3748/wjg.v19.i35.5877.
9. Park, C. H. (2018). The Management of Common Bile Duct Stones. *Korean J Gastroenterol, 71(5),* 260–263. DOI:10.4166/kjg.2018.71.5.260.
10. El Nakeeb, A., Sultan, A. M., Hamdy, E., El Hanafy, E., Atef, E., Salah, T., El Geidie, A. A. (Eds.) (2015). Intraoperative endoscopic retrograde cholangio-pancreatography: A useful tool in the hands of the hepatobiliary surgeon. *World J Gastroenterol, 21(2),* 609–615. DOI:10.3748/wjg.v21.i2.609.
11. Dumonceau, J. M., Andriulli, A., Elmunzer, B. J., Mariani, A., Meister, T., Deviere, J., Marek, T. (Eds.). (2014). Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014. *Endoscopy, 46,* 799–815. DOI:10.1055/s-0034-1377875.
12. Sahoo, M. R., Kumar, A. T., Patnaik, A. (2014). Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *Journal of Minimal Access Surgery, 10(3),* 139–143. DOI:10.4103/0972-9941.134877.
13. Naumowicz E., Białecki, J., Kołomecki, K. (2014). Results of treatment of patients with gallstone disease and ductal calculi by single-stage laparoscopic cholecystectomy and bile duct exploration. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 9(2),* 179–189. DOI:10.5114/wiitm.2014.41629.
14. Zhou, Y., Zha, W. Z., Wu, X. D., Fan, R. G., Zhang, B., Xu, Y. H., Qin, C. L., Jia, J. (2017). Three modalities on management of choledocholithiasis: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery, 44,* 269–273. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.06.032.

MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS COMPLICATED BY OBSTRUCTIVE JAUNDICE

KhvorostovYe. D., Tsivenko O. I., Zakharchenko Yu. B., Bychkov S. O., Hrynov R. M.

Summary. One of the most threatening complications of cholelithiasis (cholelithiasis) is obstructive jaundice (MF), which leads to the development of hepatic-renal failure. The results of surgical treatment of 386 patients were analyzed for various forms of cholelithiasis complicated by breast. The use of a combination of ultrasound, endoscopic, and radiation studies in the diagnostic program to visualize the cause of the mammary gland against the background of the complicated course of the cholelithiasis made it possible in almost 100 % of cases to make a correct diagnosis and conduct a staged minimally invasive surgical treatment: stage I included endoscopic retrograde cholangiopancreatography, papillosphincterotomy with choledocholithotraction, debridement and nasobiliary drainage of the common bile duct; at the II stage, 83,94 % of patients underwent laparoscopic cholecystectomy. The tactics of widespread use of a combination of highly informative diagnostic methods and staged minimally invasive treatment is characterized by high efficiency and good results.

KEY WORDS: minimally invasive interventions, stage treatment, obstructive jaundice, endoscopic papillosphincterotomy, endoscopic retrograde cholangiopancreaticography, laparoscopic cholecystectomy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Khvorostov Yevgen, MD, PhD, Full Professor, Head of department surgical diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052,
e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7167-2478

Tsivenko Olexii, MD, PhD, Full Professor, Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0839-9768

Zakharchenko Yuriy, MD, PhD, Associate professor, Department of surgical diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052; e-mail: zaharyb@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7577-5068

Bychkov Sergii, MD, PhD, Full Professor, Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052; e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5413-3536

Hrynov Roman, MD, PhD, Associate professor, Department of surgical diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052; e-mail: roman.m.grinjov@karazin.ua, ORCID ID:https://orcid.org/0000-0001-6527-4238

МИНИИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЭТАПНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Хворостов Е. Д., Цивенко А. И., Захарченко Ю. Б., Бычков С. А., Гринев Р. Н.

Резюме: Одним из наиболее угрожающих осложнений желчно-каменной болезни (ЖКБ) является механическая желтуха (МЖ), которая приводит к развитию печеночно-почечной недостаточности. Проанализированы результаты хирургического лечения 386 пациентов по поводу различных форм ЖКБ, осложненной МЖ. Использование в диагностической программе комбинации ультразвукового, эндоскопического и лучевого исследований для визуализации причины МЖ на фоне осложненного течения ЖКБ позволило почти в 100 % случаев поставить корректно диагноз и провести этапное миниинвазивное хирургическое лечение: I-й этап включал проведение эндоскопических ретроградной холангиопанкреатикографии, папиллосфинктеротомии с холедохолитотракцией, санацией и назобилиарным дренированием холедоха; на II-м этапе у 83,94 % пациентов была выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Тактика широкого использования комбинации высокоинформативных методов диагностики и этапного миниинвазивного лечения характеризуется высокой эффективностью и хорошими результатами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мининвазивные вмешательства, этапное лечение, механическая желтуха, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография, лапароскопическая холецистэктомия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хворостов Евгений Дмитриевич, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7167-2478

Цивенко Алексей Иванович, д.мед.н., профессор кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0839-9768

Захарченко Юрий Брониславович, к.мед.н., доцент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: zaharyb@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7577-5068

Бычков Сергей Александрович, д.мед.н., профессор кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5413-3536

Гринев Роман Николаевич, к.мед.н., доцент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: roman.m.grinjov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6527-4238

УДК 616-009.17:611.438 DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-05

ПОЛІМОРФІЗМ КЛІНІЧНИХ ФЕНОТИПІВ І ГЕТЕРОГЕННІСТЬ АВТОІМУННИХ МІШЕНЕЙ МІАСТЕНІЇ

Клімова О. М., Дроздова Л. А., Лавінська О. В., Кудревич О. М.

Резюме. Метою дослідження є оцінка наявності автоантитіл до різних субодиниць нАХР і ядерних антигенів при різних фенотипах міастенії. В роботі досліджували наявність антитіл до α1- і α7-субодиниць нАХР; репертуар і частоту зустрічальності антинуклеарних автоантитіл при різних клінічних фенотипах міастенії для розуміння механізмів патогенезу різних форм даного захворювання. Виявлені додаткові фактори автоімунізації, що впливають на певні механізми патогенезу при тимуснезалежній і тимусзалежній міастенії. Виявили автоантитіла до α1- і α7-субодиниць нікотинового ацетилхолінового рецептору (нАХР) при тимуснезалежній міастенії і тимусзалежній міастенії на тлі гіперплазії тимусу або місцево-поширених тимом, а також наявність антинуклеарних антитіл при тимомах на тлі міастенії. Автоантитіла до α1-субодиниці нАХР є наявними у всіх обстежених хворих з тимуснезалежною і тимусзалежною міастенією, максимальний титр був у пацієнтів з міастенією на тлі гіперплазії тимусу. Наявність автоімунних антитіл до іншої мішені – до α7-субодиниці нАХР виявили у пацієнтів з тимуснезалежною міастенію та з міастенією на тлі гіперплазії тимусу. Виявлені антиядерні антитіла (ANA) у пацієнтів з тимомами, є переважно антитілами до структур, які беруть безпосередню участь в мітотичному поділі клітин – до центромер, до центромерного білку F, центросомного білку ахроматинового веретена – NuMa і антигену MSA-2 волокон мітотичного веретена, що впливає на перебіг клітинної проліферації, репаративні і регенеративні процеси в тканинах. Вибірковість ураження антитілами субодиниць нАХР при різних фенотипах міастенії і наявність ANA при тимусзалежній міастенії на тлі тимом має велику діагностичну та прогностичну цінність. Наявність специфічних автоантитіл до певних ядерних структур клітини, поряд з іншими механізмами автоімунізації впливає на різні метаболічні механізми, і це може бути використано для вибору адресної терапії з урахуванням індивідуальних патогенетичних мішеней автоімунного процесу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тимуснезалежна міастенія, тимусзалежна міастенія, гіперплазія тимусу, тимома, автоантитіла, антиядерні антитіла

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Клімова Олена Михайлівна, д.б.н., професор, зав. діагностичної лабораторії з імуноферментним та імунофлуоресцентним аналізом ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», в'їзд Балакірєва, 1, Харків, Україна, 61103, e-mail: klimovalena53@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4007-6806

Дроздова Лариса Анатоліївна, к.б.н., старший науковий співробітник діагностичної лабораторії з імуноферментним та імунофлуоресцентним аналізом ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», в'їзд Балакірєва, 1, Харків, Україна, 61103, e-mail: larissadr007@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9678-4046

Лавінська Олена Володимирівна, к.б.н., науковий співробітник діагностичної лабораторії з імуноферментним та імунофлуоресцентним аналізом ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», в'їзд Балакірєва, 1, Харків, Україна, 61103, e-mail: elena.lavinskaya@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7320-0925

Кудревич Олександр Миколайович, к.мед.н., доцент, завідувач кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна,61022, e-mail: o.m.kudrevych@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2086-8822

ВСТУП

Міастенія – мультифакторіальне захворювання, що характеризується порушенням нервово-м'язової передачі і проявляється слабкістю і патологічною стомлюваністю поперечно-смугастих м'язів [1]. Автоімунна міастенія може поєднуватися зі структурно-функціональними порушеннями вилочкової залози, що проявляється у вигляді гіперплазії і злоякісної тимоми [2, 3]. В основі захворювання лежать різноманітні автоімунні реакції, в тому числі спрямовані проти рухової кінцевої пластинки нікотинового ацетилхолінового рецептора (нАХР). Титр цих антитіл в сироватці крові не корелює з тяжкістю клінічних проявів, і у хворих з міастенією часто виявляються і

© Клімова О. М., Дроздова Л. А., Лавінська О. В., Кудревич О. М., 2020

інші типи антитіл [4, 5]. Традиційне лікування міастенії включає гормонотерапію, цитостатики і антихолінестеразні препарати. При наявності структурно-функціональних порушень тимусу виконують його хірургічне видалення. Існуючий лікувально-діагностичний протокол не дозволяє збільшити ефективність лікування, так як захворювання характеризується високою клінічною гетерогенністю і наявністю різних етіологічних і патогенетичних механізмів.

Важливим є вивчення гетерогенності біомаркерів, специфічних для різних клінічних фенотипів тимуснезалежної та тимусзалежної міастенії для вибору адресного лікування. У наших роботах раніше було показано, що формування різних клінічних фенотипів міастенії асоційоване з віком пацієнтів, які відрізняються різною імунореактивністю і імунорезистентністю [6].

МЕТА

Оцінка наявності автоантитіл до різних субодиниць нАХР і ядерних антигенів при різних фенотипах міастенії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 34 пацієнта з різними клінічними фенотипами міастенії: з тимуснезалежною міастенією (М) – 13 пацієнтів, з тимусзалежною міастенією на тлі гіперплазії тимусу (МГ) – 4 пацієнта і на тлі місцево-розповсюдженої тимоми (МТ) – 17 пацієнтів, у віці від 14 до 72 років.

В роботі досліджували наявність антитіл до α1- і α7-субодиниць нАХР; репертуар і частоту зустрічальності антинуклеарних автоантитіл при різних клінічних фенотипах міастенії для розуміння механізмів патогенезу різних форм даного захворювання.

Для визначення наявності антитіл до α1- и α7-субодиниць нАХР в сироватці крові використовували тест-систему для імуноферментного аналізу на твердофазному носії. В основі метода лежить специфічна взаємодія антигену, сорбованого на планшетах, з автоантитілами до α1- і α7-субодиниць нАХР, що містяться в досліджуваних сироватках. Комплекс «антиген-антитіло», що утворився виявляли за допомогою кон'югату, пероксидаза якого каталізує розщеплення субстрату (перекису водню), викликаючи зміну забарвлення індикатора. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна вмісту антитіл до α1- і α7-субодиниць нАХР. Вимірювання оптичної щільності проводили при довжині хвилі 450 нм на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 3200 (США).

Для виявлення сироваткових антиядерних антитіл (ANA) використовували скринінговий мультиспецифічний тест, що виконується методом непрямого імуноферментного аналізу (нІФА). Розведену сироватку пацієнтів інкубували в лунках планшета з нанесеною сумішшю очищених антигенів ядерних молекулярних структур SS-A (52 кДа), SS-A (60 кДа), SS-B, RNP-70, Sm, RNP / Sm, Scl-70, Centromere B і Jo-1.

Антитіла (ANA) сироватки пацієнтів, що зв'язалися з антигеном ідентифікували за допомогою ферментного кон'югату, що містить антитіла проти людського IgG. Далі в лунку додавали субстратно-хромогенний реагент, який перетворюється в забарвлений продукт під впливом ферментного компонента кон’югата. Для кількісної оцінки вмісту ANA в сироватці крові пацієнтів використовували формулу з урахуванням калібратора, що містить кількість сумарних ANA, що відповідають нормі: Індекс I = (OD зразка) / (OD cut-off). У нормі негативний індекс < 1.0, позитивний індекс > 1.2. (В дослідженнях використовували набір реактивів ANAscreen ORGENTEC, Німеччина).

При отриманні позитивного результату скринінгового обстеження пацієнтів за допомогою ІФА, на другому етапі для виявлення молекулярної мішені сироваткових специфічних антиядерних антитіл проводили непрямий імунофлуоресцентний аналіз з використанням МКАТ, мічених FITC і скелець з біочіповими реакційними зонами, поверхня яких вкрита субстратом: HEp-2 (епітеліальні клітини раку гортані людини) і кріостатних зрізів печінки приматів (Набір реактивів EUROIMMUN, Німеччина). Специфічність світіння оцінювали за допомогою мікроскопу Olympus BX53 (Японія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження виявили закономірність в наявності основних патогенетичних маркерів міастенії –

автоантитіл (ААТ) до нАХР кінцевої пластинки синапсу за допомогою методу ІФА при клінічних фенотипах тимуснезалежної (М) і тимусзалежної (МГ і МТ) міастенії. Так як нАХР складаються з декількох субодиниць, що приєднують ацетилхолін, і мішенню автоімунних реакцій може бути будь-яка з них, ми вивчали наявність антитіл до α1- і α7-субодиниць нАХР. Автоантитіла до α1-субодиниці нАХР виявили у всіх обстежених хворих з тимуснезалежною і тимусзалежною міастенією, максимальний титр був у пацієнтів групи МГ. Наявність автоантитіл до іншої мішені – до α7-субодиниці нАХР виявили в групах М і МГ (рис. 1).

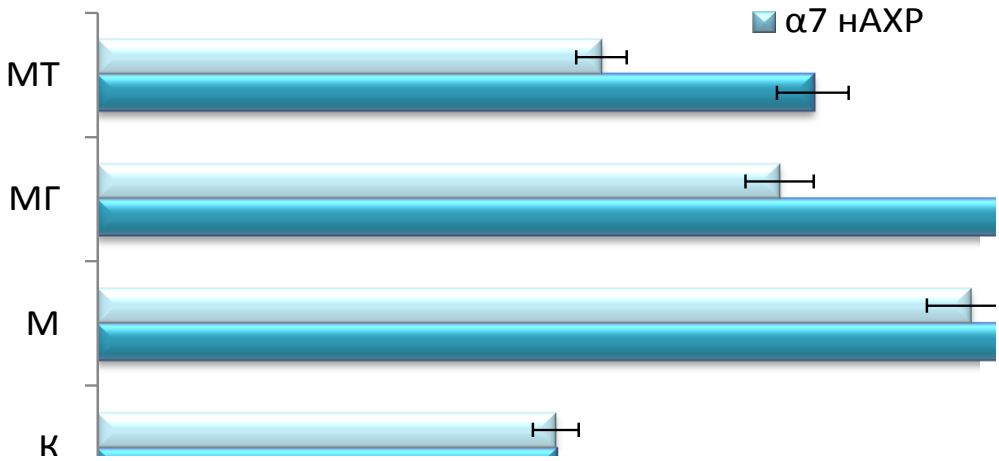


Рис. 1. Концентрація антитіл до α1- і α7-субодиниць нАХР у пацієнтів з різними клінічними фенотипами міастенії

За допомогою імуноферментного аналізу проводили скринінгові дослідження наявності автоантитіл до інших антигенних мішеней, що дозволило виявити наявність антиядерних антитіл у 61,5 % хворих з тимусзалежною міастенію на тлі місцево-поширених тимом (МТ), концентрація яких в 4 рази перевищувала контрольний рівень (і в середньому становила (4,2 ± 0,2) од. Е). При інших клінічних фенотипах тимуснезалежної (М) і тимусзалежної (МГ) міастенії антиядерні антитіла в сироватці крові не були виявлені (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст і частота зустрічальності антиядерних антитіл у пацієнтів з різними клінічними формами міастенії (M ± m)

Імунологічний показник		Референтні значення	Фенотип міастенії (n = 34)		
			М	МГ	МТ
			(n = 13)	(n = 4)	(n = 17)
ІФА-скринінг	**Вміст автоантитіл ANA**	1,0 ± 0,1	0,3 ± 0,02	0,6 ± 0,01	4,2 ± 0,2
	Частота зустрічальності ANA у виборці пацієнтів, %	–	0	0	61,5

Автоімунні реакції були більш виражені і більш різноманітні у хворих на тлі місцево-поширених тимом і стосувалися більшої кількості різних антигенних мішеней: ААТ були виявлені до α1-субодиниці нАХР та до ядерних структур.

Для візуалізації специфічності антиядерних антитіл проводили імунофлуоресцентний аналіз, що дозволив визначити цілий ряд додаткових структурних мішеней для автоантитіл у вигляді різних компонентів клітинних ядер.

У молодих пацієнтів (до 35 років) з міастенією на тлі тимом були виявлені ANA до центромер хромосом (табл. 2), які відповідальні за спрямований рух хромосом під час мітозу, беруть участь в адгезії сестринських хроматид, утворенні кінетохору, спарюванні гомологічних хромосом, а також залучені у контроль генетичної експресії. Імунофлуоресцентний метод дозволив визначити світіння, яке характеризує центромерний тип зв'язування антитіл у вигляді дискретних крупнозернистих плям: гранули невеликого і однакового розміру (46 або 92 центромер на ядро в хромосомах і хроматидах). У інтерфазних клітинах ці гранули рівномірно розподілені в ядрі (рис. 2 а), тоді як у мітотичних клітинах вони утворюють стрічкоподібну структуру – одну посередині ядра (на стадії метафази) (рис. 2 б), або дві паралельні (на стадії анафази) (рис. 2 в).

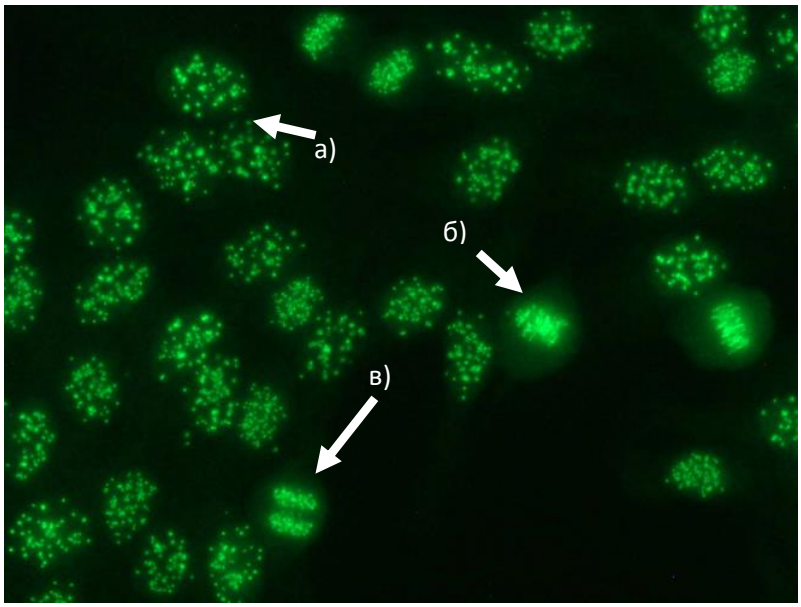


Рис. 2. Антиядерні антитіла до центромер хромосом у пацієнтів з міастенією на тлі тимоми (МТ) (РІФ-дослідження: забарвлення флуоресцентним барвником FITC комплексу сироваткових антитіл після їх взаємодії зі стандартним антигенним субстратом HEp-2)

Також у пацієнтів групи МТ були виявлені ANA до центромерного білку F (CTNPF) (табл. 2), про що свідчить картина зв'язування сироваткових антитіл зі стандартним антигенним субстратом HEp-2: ядерний строкатий малюнок з вираженою мінливістю інтенсивності, з найсильнішим забарвленням у фазі G2 і слабким, або негативним забарвленням у фазі G1 клітинного циклу. Автоантитіла до білку F центромер позитивні тільки в прометафазі і метафазі і на препараті мають вигляд декількох дрібних і слабких точок однакового розміру. Прометафазні клітини мають слабке забарвлення ядерної оболонки. Під час анафази і телофази спостерігається інтенсивне забарвлення в середній зоні, де відбувається поділ дочірніх клітин. Цитоплазма мітотичних клітин дифузно пофарбована (рис. 3). За даними Fritzler M.J., наявність антиядерних автоантитіл до центромерного білку F є маркером малігнізації [7], що є природним для хворих з пухлинним переродженням тимусу.

У пацієнтів групи МТ також були виявлені ANA до білка, що бере участь у формуванні мітотичного веретена – NuMa, який асоційований з центросомою (табл. 2). В інтерфазних клітинах він розподілений в ядрі, а в мітотичних – в полюсах веретена, і накопичення цього білка у мікротрубочках веретена здатне стабілізувати орієнтацію їх пучків [8]. Застосування специфічного субстрату HEp-2 для виявлення антитіл до даного антигену при флуоресцентній мікроскопії дозволило виявити мілке плямисте забарвлення ядер на різних стадіях клітинного циклу міжфазних клітин, при цьому забарвлення ядерець відсутнє (рис. 4 а). А мітотичні клітини виявляють яскраву флюоресценцію волокон ахроматичного веретена (рис. 4 б).

Крім того, в групі пацієнтів МТ виявили антитіла до антигену MSA-2 волокон мітотичного веретена. При мікроскопії спостерігали забарвлення у мітотичних клітинах волокон мітотичного веретена (рис. 5 а). Ядра інтерфазних клітин не забарвлюються (рис. 5 б). Білок MSA-2 бере участь у регуляції транскрипції при G1/S-переході мітотичного клітинного циклу. Він необхідний для репресій транскрипцій багатьох генів-мішеней [9]. Регуляція цих генів за допомогою MSA-1 та MSA-2, ймовірно важлива для нормального переходу від проліферації до періоду спокою. Наявність антитіл для білка MSA-2, можливо, сприяє порушенню переходу клітин від проліферації до стадії спокою, і викликає неконтрольований поділ клітин тимусу і, як наслідок, утворення тимом.

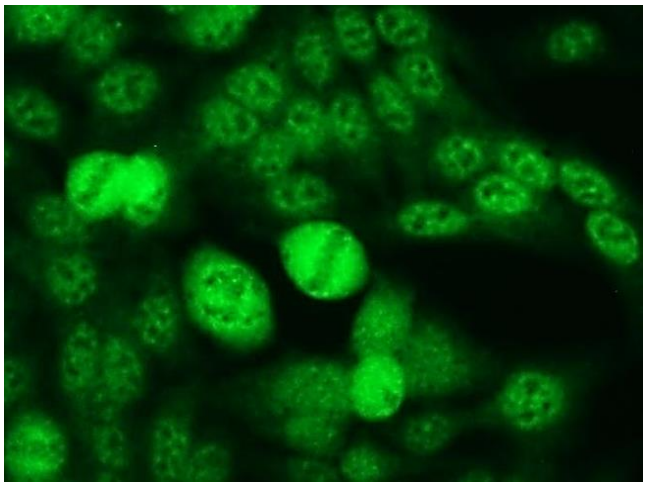


Рис. 3. Антиядерні антитіла до центромерного білку F (CTNPF) у хворих з міастенією на тлі тимоми (МТ) (РІФ-дослідження: забарвлення флуоресцентним барвником FITC комплексу сироваткових антитіл після їх взаємодії зі стандартним антигенним субстратом HEp-2)

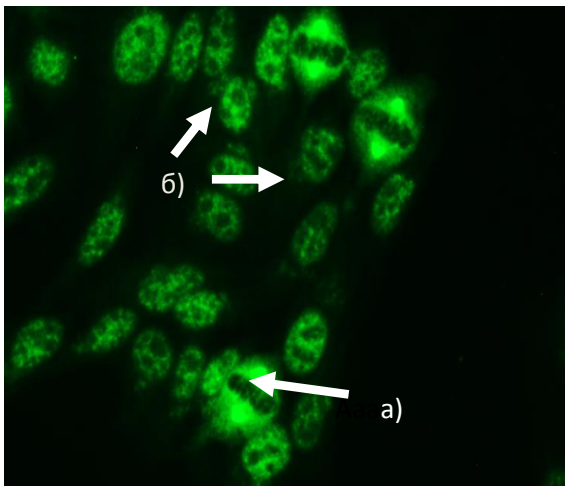


Рис. 4. Антиядерні антитіла до білку ахроматинового веретена NuMa у хворих з міастенією на тлі тимоми (МТ) (РІФ-дослідження: забарвлення флуоресцентним барвником FITC комплексу сироваткових антитіл після їх взаємодії зі стандартним антигенним субстратом HEp-2)

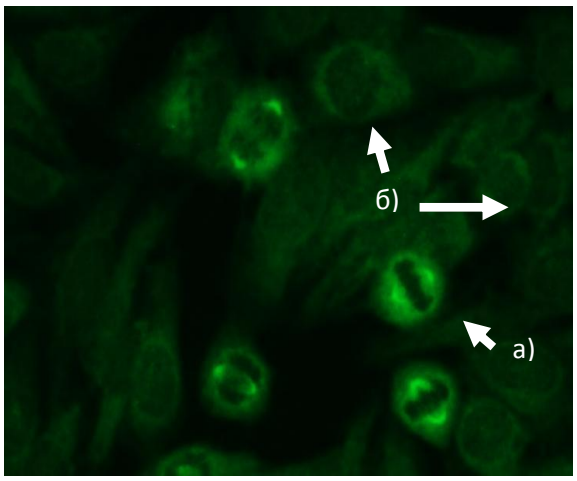


Рис. 5. Антиядерні антитіла до антигену MSA-2 волокон мітотичного веретена у хворих з міастенією на тлі тимоми (МТ) (РІФ-дослідження: забарвлення флуоресцентним барвником FITC комплексу сироваткових антитіл після їх взаємодії зі стандартним антигенним субстратом HEp-2)

Також у пацієнтів з міастенією на тлі тимоми були виявлені інші антитіла ANA – до цитоскелету, який представлений білками цитокератинами та тропоміозином. Відомо, що цитокератини входять до складу проміжних філаментів цитоскелету, а тропоміозин представляє собою волокнистий білок, який взаємодіє з актином у м'язовій тканині та бере участь у процесі скорочення м'язів. На препараті зв'язування білків цитоскелету з ANA сироватки пацієнтів виявлено цитоплазматичний фібрилярний нитчатий патерн, який представляє собою яскраво забарвлені мікротрубочки і проміжні волокна, що розповсюджуються у напрямку від ядерної оболонки, і профарбовані більш інтенсивно в ділянках, прилеглих до ядра (рис. 6 а).

Таблиця 2

Специфічність антиядерних антитіл у пацієнтів з різними клінічними формами міастенії

Імунологічний показник		**Фенотип міастенії** N = 34					
	М	**МГ**	**МТ**				
	n = 13	n = 4	n=17				
			n = 6	n = 4	n = 3	n = 2	n = 2
Специфічність ANA до різних молекулярних мішеней клітинного ядра	ANA не виявлено	ANA не виявлено	ANA до центро-мерхро-мосом (CEMP A,B,C)	ANA до центро-мерного білку F	ANA до білку ахрома-тинового веретена NuMa	ANA антигену MSA-2 волокон мітотич-ного веретена	ANA до білків цито-скелету (цитоке-ратини, тропо-міозин)

В мітотичних клітинах білки цитоскелету, які зв'язанні з ANA, візуалізуються у вигляді численних яскравих цяток, що розташовані навколо хромосом, які не світяться (рис. 6 б).

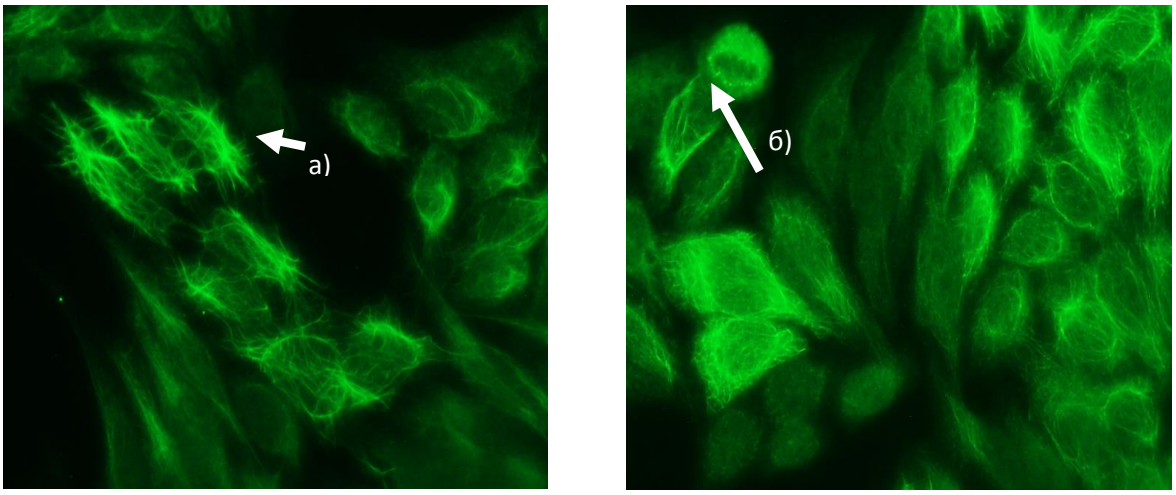


Рис. 6. Антиядерні антитіла до білків цитоскелету у хворих з міастенією на тлі тимоми (МТ) (РІФ-дослідження: забарвлення флуоресцентним барвником FITC комплексу сироваткових антитіл після їх взаємодії зі стандартним антигенним субстратом HEp-2)

Таким чином, нами виявлено додаткові фактори автоімунізації, що впливають на конкретні механізми патогенезу при тимуснезалежній та тимусзалежній міастенії. Найбільш характерним при міастенії є наявність ААТ проти нАХР, так як вони можуть екранувати і пошкоджувати постсинаптичну мембрану

та інгібувати синаптичну передачу, але існує вибірковість ураження субодиниць нАХР при різних фенотипах даного захворювання. Імуноферментний аналіз спектру автоантитіл у хворих із різними клінічними фенотипами міастенії виявив у всіх обстежених пацієнтів наявність ААТ до α1-субодиниці нАХР, максимальний титр був у пацієнтів з міастенією на тлі гіперплазії тимусу. В групах М і МГ виявили ААТ до α7-субодиниці нАХР, а скринінговий ІФА-метод і імунофлюоресцентний аналіз показав наявність антиядерних антитіл лише у хворих з тимусзалежною міастенією на тлі тимом.

Роль автоімунних антитіл до сих пір не зовсім зрозуміла: чи служать вони предикторами результату захворювання, чи є захистом від патологічного процесу або сигнатурою збудника автоімунитету [7]. Системно організована загальноорганізменна мережа природних автоантитіл є відображенням особливостей антигенного складу організму. Природні автоантитіла складають значну частину від загальних циркулюючих імуноглобулінів, і беруть участь у реалізації гомеостатичних функцій імунної системи. Зміна антигенного складу клітин при різних захворюваннях призводить до продукції і секреції відповідних автоантитіл, які безпосередньо залучаються до компенсаторних механізмів порушених функцій, в тому числі на клітинному рівні. Первинні порушення в структурі репертуару і кількості автоантитіл головним чином залежать від кількості аномалій в продукції автоантитіл, особливо вірус-індукованих, і можуть бути безпосередньою причиною розвитку різних захворювань [10].

Бобкова Н.В. (2008) показала, що ААТ до певних сайтів α7-субодиниць нАХР можуть захищати нейрони від нейротоксичної дії епігеномних факторів середовища при такій грізній патології, як хвороба Альцгеймера. Для корекції патологічного процесу авторами були отримані синтетичні пептиди – аналоги даного типу ААТ до α7-субодиниці нАХР, які мали регуляторну нейротрофічну і нейропротективну активність [11]. В експерименті подібна дія може формуватися в результаті пасивної імунізації антитілами до цього пептиду з подальшим його зв'язуванням. Імунізація тварин відновлювала щільність α7-субодиниць нАХР, це підтверджує захисний механізм даної імунізації [11].

Виявлені нами ANA, є переважно антитілами до структур, які беруть безпосередньо участь в мітотичному поділі клітин – до центромер, до центромерного білку F, центросомного білку ахроматинового веретена – NuMa і антигену MSA-2 волокон мітотичного веретена, що асоційоване з прямим впливом на перебіг клітинної проліферації, репаративні і регенеративні процеси в тканинах, в тому числі в синапсах і тимусі.

Наявність ANA до центромерного білку F, які були нами виявлені у хворих з тимомами, розглядається іншими авторами як маркер малігнізації [8], яка є наслідком порушення механізмів репарації ДНК, і це може бути одним з патогенетичних чинників при формуванні злоякісних місцево-поширених тимом.

Автоантитіла до центросомного білку NuMA, який бере участь в розходженні хромосом до полюсів мітотичного веретена і стабілізації мікротрубочок в ньому, а також здійснює особливу роль в диференціації нервових клітин, можливо, призводять до порушення нейро-м'язової передачі у хворих з тимомами. Оскільки, в центросому входить РНК, яка володіє поліфункціональною активністю, то при блокуванні центросоми може відбуватися порушення механізмів нейротрансмітерних реакцій. Білки центросоми є структурними компонентами, які беруть участь в механізмах, що керують динамічною морфологією клітини в цілому [8]. Центросома – це ключова структура клітини в регуляторних процесах і порушення її функції призводить до аномалій клітинного циклу і дефектів в диференціюванні тканин, і, в кінцевому рахунку, до виникнення трофічних і онкологічних захворювань [12]. Отримані нами дані про наявність автоантитіл до центросомного білку NuMa, можуть свідчити про порушення функції центросоми і процесу мітозу, що може бути патогенетичним фактором у пацієнтів з тимомами на тлі міастенії. Відомо, що зміна форми, розміру,

структури і кількості центросом спостерігається в клітинах агресивних пухлин [13, 14, 15].

Також у даної категорії хворих виявили антитіла до білків цитоскелету тропоміозину, з унікальною структурою подвійної α-спіралі, і цитокератину. Збільшення синтезу деяких ізоформ цитокератинів є маркером малігнізації епітеліальних клітин, а зміна в синтезі різних ізоформ тропоміозину асоційована із злоякісною трансформацією клітин, що ми спостерігаємо у хворих зі злоякісними місцево-поширеними епітеліальними і лімфоїдними тимомами. Як відомо, точкові мутації – амінокислотні заміни в генах тропоміозину, і підвищення конформаційної рухливості молекули тропоміозину асоційовані з міопатіями [16, 17]. А поліморфізм даного білку може змінювати його антигенні властивості, що індукує утворення антинуклеарних антитіл. Цей білок виконує найважливіші функції в регуляції м'язових скорочень і бере участь в регуляції структури і функції актинового цитоскелету. Наявність антитіл до нього може призводити до порушення нейрон-трансмітерних процесів у хворих на міастенію.

ВИСНОВКИ

Вибірковість ураження антитілами субодиниць нАХР при різних фенотипах міастенії і наявність ANA при тимусзалежній міастенії на тлі тимом має велику діагностичну та прогностичну цінність. Важливою є локальна мішень, з якою зв'язуються антитіла. Від цього залежать механізми деструкції тканин і характер метаболічних порушень, які впливають на інтенсивність проліферації, регуляцію апоптозу, ступінь вираженості патологічного процесу і прогноз перебігу захворювання. Наявність специфічних автоантитіл до певних ядерних структур клітини поряд з іншими механізмами автоімунізації впливає на механізми втрати автотолератності і може бути використано для адресної терапії з урахуванням індивідуальних патогенетичних мішеней автоімунного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Klimova E. M., Lavinskaya E. V., Minukhin D. V., Syrovaya A. O., Drozdova L. A., Samoilova A. P., Makarov V. V., Makarov V. A., Lukianova L. V. On Forming Central and Peripheral Markers of Self-Tolerance Loss in Diverse Clinical Myasthenic Phenotypes // Scholars Research Library / Der Parmacia Lettre. – 2017. – V.9 (6). – P. 8–17.
2. Drachman D. B. Myasthenia gravis // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1797–1810.
3. Meriggioli M. N., Sanders D. B. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? // Expert Rev. Clin. Immunol. 2012.Vol. 8, suppl. 5. P. 427–438.
4. Romi F., Skeie G. O., Gilhus N. E., Aarli J. A. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance // Arch. Neurol. 2005. Vol. 62, suppl. 3. P. 442–446.
5. Товбина М. Г., Пищик В. Г., Лапин С. В., Нуралиев С.М. Антитела к скелетным мышцам и ацетилхолиновым рецепторам в оценке результатов хирургического лечения больных аутоиммунной миастенией / М. Г. Товбина, В. Г. Пищик, С.В. Лапин, С. М. Нуралиев // Вестник хирургии. – 2017. – Т.176, №3. – С. 21-27.
6. Klimova E., Bozhkov A., Avdosyev Yu., Drozdova L., Lavinskaya E., Boyko V. Myasthenogenic markers indifferent types of self-tolerance loss in patients with myasthenia gravis // International conference on Disease biomarkers and precision medicine, October 22–24, 2018, Houston, TX, USA.
7. Fritzler M. Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes // Autoimmunity Reviews. – 2008. – V. 7 (8): 616–20.
8. Алиева И.Б., Узбеков Р.Э. Центросома – полифункиональный мультибелковый клеточный комплекс // Биохимия. – 2008. – Т. 73, вып. 6. – с. 782 – 803.
9. Miles S, et al. (2016) Msa1 and Msa2 Modulate G1-Specific Transcription to Promote G1 Arrest and the Transition to Quiescence in Budding Yeast. PLoS Genet 12(6):e1006088 PMID:27272642.
10. Гришина Т. И., Филатова Г. А. Иммунная система человека как механизм обеспечения жизнедеятельности / Т. И. Гришина, Г. А. Филатова // Вестник РГМУ. – 2013. – № 5–6. – С. 96–100.
11. Бобкова Н. В. Нейротоксичность бета-амилоида. Механизмы, гипотезы, противоречия // Одиннадцатый международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, 2015. – С. 87 – 89.

12. Узбеков Р. Э., Алиева И. Б. Центросома – загадка «клеточного процессора» / Р. Э. Узбеков, И. Б. Алиева // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 2. – С. 91–112.
13. Brinkley B. R. Managing the centrosome numbers game: from chaos to stability in cancer cell division // Trends Cell Biol. – 2001. – V. 11. – P. 18–21.
14. Nigg E. Centrosome aberrations: cause or consequence of cancer progression // Nat. Rev. Cancer. - 2002. – V. – 2. – H. 15–25.
15. Pihan G. A., Purohit A., Wallace J., Malhotra R., Liotta L., Doxsey S. J. Centrosome defects can account for cellular and genetic changes that characterize prostate cancer progression // Cancer Res. – 2001. – V. 61. – P. 2212–2219.
16. Ивина А. А., Семкин В. А., Бабиченко И. И. Цитокератин 15 как диагностический маркер начала малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. И. Бабиченко // Стоматология. – 2018. – № 6. – С.61–62.
17. Невзоров И. А., Левицкий Д. И. Тропомиозин: двойная спираль из мира белков / И. А. Невзоров, Д. И. Левицкий // Успехи биологической химии. – 2011. – Т. 51. – С. 283–334.

REFERENCES

1. Klimova, E. M., Lavinskaya, E. V., Minukhin, D. V., Syrovaya. A. O., Drozdova, L. A., Samoilova, A. P., Makarov, V. V., Makarov, V. A., Lukianova, L. V. (2017). On Forming Central and Peripheral Markers of Self-Tolerance Loss in Diverse Clinical Myasthenic Phenotypes. *Scholars Research Library/ Der Parmacia Lettre, 9 (6),* 8–17. Retrieved from https://www.scholarsresearchlibrary.com/abstract/on-forming-central-and-peripheral-markers-of-selftolerance-loss-in-diverse-clinical-myasthenic-phenotypes-12424.html.
2. Drachman, D. B. (1994). Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med, 330,* 1797–1810. DOI: 10.1056/nejm199406233302507.
3. Meriggioli, M. N., Sanders, D. B. (2012). Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev. Clin. Immunol, 8(5),* 427–438. DOI:10.1586/eci.12.34.
4. Romi, F., Skeie, G. O., Gilhus, N. E., Aarli, J. A. (2005). Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch. Neurol, 62 (3),* 442–446. DOI: 10.1001/archneur.62.3.442.
5. Tovbina, M. G., Pishchik, V. G., Lapin, S. V., Nuraliev, S. M. (2017). Antibodies to striated muscle and acetylcholine receptors in evaluation of surgical treatment outcomes in patients with autoimmune myasthenia gravis. *Grekov's Bulletin of Surgery Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova, 176(3),* 21–27. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-21-27.
6. Klimova, E., Bozhkov, A., Avdosyev, Yu., Drozdova, L., Lavinskaya, E., Boyko, V. (2018). *Myasthenogenic markers indifferent types of self-tolerance loss in patients with myasthenia gravis. International conference on Disease biomarkers and precision medicine, October 22–24, 2018.* Houston, TX, USA. Retrieved from https://unitedscientificgroup.com/conferences/disease-biomarkers-and-precision-medicine/pdfs/final-program.pdf.
7. Fritzler, M. (2008). Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes. *Autoimmunity Reviews, 7(8),* 616–20. DOI:10.1016/j.autrev.2008.06.007.
8. Alyeva, Y. B., Uzbekov, R. E. (2008). Centrosome - a polyfunctional multi-protein cell complex. *Biochemistry, 73(6),* 782–803. Retrieved from http://naukarus.com/tsentrosoma-polifunktsionalnyy-multibelkovyy-kletochnyy-kompleks.
9. Miles, S, et al. (2016). Msa1 and Msa2 Modulate G1-Specific Transcription to Promote G1 Arrest and the Transition to Quiescence in Budding Yeast. PLoS Genet 12(6):e1006088 PMID:27272642. DOI:10.1371/journal.pgen.1006088.
10. Grishina, T. I., Filatova G.A. (2013), Human Immune System as a Mechanism for Vivat Activity. *Bulletin of RSMU, 5-6,* 96–100. Retrieved from https://vestnikrgmu.ru/files/issues/2013/5-6/2013-5-6-20_ru.pdf.
11. Bobkova, N. V. (2015). *Neurotoxicity of beta-amyloid. mechanisms, hypothesis, controversies.* XI International interdisciplinary congress NEUROSCIENCE FOR MEDICINE AND PSYCHOLOGY. 87-89. Retrieved from https://istina.msu.ru/media/publications/article/d34/4ec/11668643/Sbornik_2015_Sudak.pdf.

12. Uzbekov, R. E., Alyeva, Y. B. (2008). THE CENTROSOME – A RIDDLE OF THE «CELL PROCESSOR». *Cytology, 50(2),* 91–112. Retrieved from http://www.tsitologiya.incras.ru/50_2/uzbekov.pdf.
13. Brinkley, B. R. (2001). Managing the centrosome numbers game: from chaos to stability in cancer cell division. *Trends Cell Biol, 11,* 18–21. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146294.
14. Nigg, E. (2002). Centrosome aberrations: cause or consequence of cancer progression. *Nat. Rev. Cancer, 2,* 15 - 25. DOI:10.1038/nrc924.
15. Pihan, G. A., Purohit, A., Wallace, J., Malhotra, R., Liotta, L., Doxsey, S. J. (2001). Centrosome defects can account for cellular and genetic changes that characterize prostate cancer progression. *Cancer Res, 61,* 2212–2219. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280789.
16. Ivina, A. A., Semkin, V. A., Babichenko, I. I. (2018). Cytokeratin 15 as a diagnostic marker for oral epithelial malignization. *Stomatology, 6,* 61–62. DOI:10.17116/stomat20189706161.
17. Nevzorov, Y. A., Evytskyi, D. Y. (2011). Tropomyosin: a double helix from the world of proteins. *Advances in biological chemistry, 51,* 283–334. Retrieved from https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Nevzorov.pdf.

POLYMORPHISM OF CLINICAL PHENOTYPES AND HETEROGENEITY OF AUTOIMMUNE TARGETS OF MYASTHENIA GRAVIS

Klimova E. M., Drozdova L. A., Lavinskaya E. V., Kudrevich A. N.

Abstract. The aim of the study was to evaluate the presence of autoantibodies to different subunits of nAChR and nuclear antigens at different myasthenia phenotypes. The work has investigated the presence of antibodies to α1- and α7-subunits of nAChR, the repertoire and frequency of occurrence of antinuclear autoantibodies in different clinical phenotypes of myasthenia to understand the mechanisms of pathogenesis of various forms of the disease. Additional factors of autoimmunization were identified that affect certain mechanisms of pathogenesis in thymus-independent and thymus-dependent myasthenia gravis. Autoantibodies to α1 and α7 subunits of nAChR were detected in case of thymus-independent myasthenia gravis and thymus-dependent myasthenia gravis with thymus hyperplasia or locally spread thymoma, as well as the presence of antinuclear antibodies in case of thymoma on the background of myasthenia gravis. Autoantibodies to the α1 subunit of nAChR are available in all patients with thymus-independent and thymus-dependent myasthenia gravis; the maximum titer was in patients with myasthenia and thymus hyperplasia. The presence of autoimmune antibodies to another target – to the α7 subunit of nAChR was found in patients with thymus-independent myasthenia gravis and with myasthenia and thymus hyperplasia. Detected anti-nuclear antibodies (ANA) in patients with thymoma, are preferably antibodies to structures that are directly involved in mitotic cell division, that is to centromere, to centromeric protein F, to the centrosomal protein of achromatin spindle – NuMa and MSA-2 antigen mitotic spindle that affects the course of cell proliferation, reparative and regenerative processes in tissues. The selectivity of antibody damage by the subunit of NAHR in different myasthenia phenotypes and the presence of ANA in thymus-dependent myasthenia with thymoma has great diagnostic and prognostic value. The presence of specific autoantibodies to certain nuclear structures of the cell, along with other autoimmunization mechanisms, affects various metabolic mechanisms and can be used to select targeted therapy taking into account individual pathogenic targets of the autoimmune process.

KEY WORDS: thymus-independent myasthenia gravis, thymus-dependent myasthenia gravis, thymus hyperplasia, thymoma, autoantibodies, antinuclear antibodies

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Klimova Olena, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Diagnostic laboratory with immunoenzym and immunofluorescence analysis, State institution «Zaycev V. T. Institute of general and urgent surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 1, Balakireva vyizd, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: klimovalena53@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4007-6806

Drozdova Larisa, Ph.D., Senior Research Officer in diagnostic laboratory with immunoenzym and immunofluorescence analysis State institution «Zaycev V. T. Institute of general and urgent surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 1, Balakireva vyizd, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: larissadr007@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9678-4046

Lavinska Olena, Ph.D, Research Officer in diagnostic laboratory with immunoenzym and immunofluorescence analysis State institution «Zaycev V. T. Institute of general and urgent surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 1, Balakireva vyizd, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: elena.lavinskaya@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7320-0925

Kudrevych Oleksandr, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: o.m.kudrevych@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2086-8822

ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АУТОИММУННЫХ МИШЕНЕЙ МИАСТЕНИИ

Климова Е. М., Дроздова Л. А., Лавинская Е. В., Кудревич А. Н.

Резюме. Целью исследования явилась оценка наличия аутоантител к различным субъединиц нАХР и ядерных антигенов при различных фенотипах миастении. В работе исследовали наличие антител к α1- и α7-субъединиц нАХР; репертуар и частоту встречаемости антинуклеарных аутоантител при различных клинических фенотипах миастении для понимания механизмов патогенеза различных форм данного заболевания. Выявлены дополнительные факторы аутоиммунизации, влияющие на определенные механизмы патогенеза при тимуснезависимой и тимусзависимой миастении. Выявили аутоантитела к α1- и α7-субъединицам никотинового ацетилхолинового рецептора (нАХР) при тимуснезависимой и тимусзависимой миастении на фоне гиперплазии тимуса или местно-распространенных тимомах, а также наличие антинуклеарных антител ANA при тимомах на фоне миастении. Аутоантитела к α1-субъединице нАХР были в наличии у всех обследованных больных с тимуснезависимой и тимусзависимой миастенией, максимальный титр был у пациентов с миастенией на фоне гиперплазии тимуса. Наличие аутоиммунных антител к другой мишени – к α7-субъединице нАХР выявили у пациентов с тимуснезависимой миастенией и с миастенией на фоне гиперплазии тимуса. Обнаруженные антиядерные антитела у пациентов с тимомами, являются преимущественно антителами к структурам, которые принимают непосредственное участие в митотическом делении клеток – к центромерам, к центромерному белку F, центросомному белку ахроматинового веретена – NuMa и антигена MSA-2 волокон митотического веретена, влияют на ход клеточной пролиферации, репаративные и регенеративные процессы в тканях. Избирательность поражения антителами субъединиц нАХР при различных фенотипах миастении и наличие ANA при тимусзависимой миастении на фоне тимомы имеет большую диагностическую и прогностическую ценность. Наличие специфических аутоантител к определенным ядерным структурам клетки, наряду с другими механизмами аутоиммунизации влияет на различные метаболические механизмы, что может быть использовано для выбора адресной терапии с учетом индивидуальных патогенетических мишеней аутоиммунного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тимуснезависимая миастения, тимусзависимая миастения, гиперплазия тимуса, тимома, аутоантитела, антиядерные антитела

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Елена Михайловна, д.б.н., профессор, зав. диагностической лабораторией с иммуноферментным и иммунофлуоресцентным анализом ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», въезд Балакирева, 1, Харьков, Украина, 61103, e-mail: klimovalena53@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4007-6806

Дроздова Лариса Анатольевна, к.б.н., старший научный сотрудник диагностической лаборатории с иммуноферментным и иммунофлуоресцентным анализом ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», въезд Балакирева, 1, Харьков, Украина, 61103, e-mail: larissadr007@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9678-4046

Лавинская Елена Владимировна, к.б.н., научный сотрудник диагностической лаборатории с иммуноферментным и иммунофлуоресцентным анализом ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», въезд Балакирева, 1, Харьков, Украина, 61103, e-mail: elena.lavinskaya@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7320-0925

Кудревич Александр Николаевич, к.мед.н., доцент, зав. кафедрой хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: o.m.kudrevych@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2086-8822

УДК: 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.24 *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-06*

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ З СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ТА ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

Кузнецов О. Г.

Вступ. Сезонний алергічний риніт – це алергічне захворювання (АЗ) слизових оболонок (переважно кон'юнктиви очей і слизової носа), що обумовлено гіперчутливістю до аерозольних алергенів пилку рослин і спор грибів, концентрація яких у повітрі періодично стає причиннозначущою.

Провідним клінічним проявом САР вважається алергічний кон'юнктивіт. За статистикою, приблизно у 70–90 % хворих з САР розвивається пилковий кон'юнктивіт, що характеризується свербінням очей, вік, їх почервонінням, світлобоязню, сльозотечею. Клінічно важливим є поєднання САР і кон'юнктивіту. Незважаючи на те що при САР увагу зазвичай акцентують на назальних симптомах, більше 80 % пацієнтів, як показує практика, страждают від симптомів з боку очей. За даними європейських і північноамериканських дослідників, більше 70 % пацієнтів з САР страждають одночасно від очних симптомів і назальних, причому їх ступінь вираженості більшість хворих оцінюють як середньотяжку або тяжку.

Матеріали та методи. Було обстежено 120 хворих на сезонний алергічний риніт у поєднанні з кон'юнктивітом: 58 хворих із середньотяжким і 62 хворих із тяжким перебігом захворювання.

Результати досліджень. У пацієнтів 1 групи рівень загального IgE був підвищений у 5,6 рази, у пацієнтів 2 групи – у 7,1 рази у порівняні з контрольною групою. Рівень специфічного IgE у 1 групі становив 37,7 KU/L, у 2 групі – 46,9 KU/L, при референтних значеннях – 0 – < 0,35 KU/L. При вивченні ЦІК було встановлено підвищення їх концентрації як у хворих 1 групи, так і 2 групи. Однак, у пацієнтів 1 групи переважно підвищувався рівень високомолекулярних ЦІК, а у хворих 2 групи – переважно рівень низькомолекулярних ЦІК.

Обговорення досліджень. Вивчення популяційного складу лімфатичної периферичної крові хворих на САРК виявило зміни у Т-клітинній ланці імунітету, які характеризувалися зниженням вмісту $CD3^+$-клітин у хворих 1 групи на 10,7 %, у хворих 2 групи – на 19,0 % у порівнянні з аналогічними показниками осіб контрольної групи.

Висновки. Визначені розлади у хворих із тяжким перебігом захворювання більш глибокі, ніж у хворих із середньотяжким перебігом захворювання. У хворих з тяжким перебігом на відміну від хворих із середньотяжким перебігом спостерігаються порушення і у фагоцитарній ланці імунітету. У хворих з тяжким перебігом знижена як поглинаюча активність фагоцитів, так і їх спроможність в індукції активних форм кисню. У хворих з тяжким перебігом відмічається зростання рівня низькомолекулярних ЦІК, у хворих з середньотяжким перебігом – переважно високомолекулярних ЦІК, які у меншій мірі токсичні, ніж низькомолекулярні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сезонний алергічний ринокон'юнктивіт, пилок амброзії, циркулюючі імунні комплекси

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Кузнецов Олексій Геннадійович, асистент кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112, e-mail: kuznetsova_larisa@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7615-2700

ВСТУП

Сезонний алергічний риніт (САР) – це алергічне захворювання (АЗ) слизових оболонок (переважно кон'юнктиви очей і слизової носа), що обумовлено гіперчутливістю до аерозольних алергенів пилку рослин і спор грибів, концентрація яких у повітрі періодично стає причиннозначущою [1, 3, 4, 6].

Провідним клінічним проявом САР вважається алергічний кон'юнктивіт. За статистикою, приблизно у 70–90 % хворих з САР розвивається пилковий кон'юнктивіт, що характеризується свербінням очей, вік, їх почервонінням,

© *Кузнецов О. Г., 2020*

світлобоязню, сльозотечею. Іноді, явища кон'юнктивіту навіть більш виражені, ніж симптоми риніту, і істотно знижують якість життя хворих. Дана симптоматика називається рінокон'юнктивальним синдромом. Дані алергічного кон'юнктивіту займають провідне місце у групі захворювань, об'єднаної під загальною назвою «синдром червоного ока» [1, 2, 3, 4, 6]. Алергічний кон'юнктивіт може починатися гостро: нестерпний свербіж повік, печіння під віками, світлобоязнь, сльозотеча, набряк і гіперемія кон'юнктиви. Набряк кон'юнктиви може бути настільки вираженим, що рогівка потопає у навколишній хемотічній кон'юнктиві. У таких випадках з'являються крайові інфільтрати у рогівці, як правило, в області очної щілини. Більш часто алергічний кон'юнктивіт протікає хронічно з помірним печінням під повіками, періодично виникають сверблячкою вік.

Клінічно важливим є поєднання САР і кон'юнктивіту. Незважаючи на те, що при САР увагу зазвичай акцентують на назальних симптомах, більше 80 % пацієнтів, як показує практика, страждають від симптомів з боку очей. За даними європейських і північноамериканських дослідників, більше 70 % пацієнтів з САР страждають одночасно від очних і назальних симптомів, причому їх ступінь вираженості більшість хворих оцінюють як середньотяжку або тяжку [1, 3]. У ряді досліджень було показано, що очні симптоми підвищують роль риніту як провокуючого фактора розвитку бронхіальної астми і впливають на якість життя пацієнтів.

Діагностика САР проводиться на підставі даних анамнезу, характерних клінічних симптомів, постановки шкірних проб з алергенами і виявлення алергенспецифічних антитіл класу імуноглобулінів Е (IgE) [6, 8, 9].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 120 хворих на сезонний алергічний риніт у поєднанні з кон'юнктивітом: 58 хворих із середньотяжким і 62 хворих із тяжким перебігом захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні лейкограми хворих було встановлено, що маніфестація захворювання перебігає на тлі підвищення у периферичній крові абсолютного числа та відсотку еозинофілів (у хворих з середньотяжким перебігом – у 5,6 рази, у хворих з тяжким перебігом – у 6,9 рази) та базофілів відповідно у 2,7 та 3,1 рази (табл. 1).

Таблиця 1

Лейкограма хворих на САРК (M ± m)

Показники	Групи хворих		Контрольна група (n = 30)
	середньотяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
Лейкоцити, $\times 10^9$/л	6,5 ± 0,8	6,7 ± 0,9	6,2 ± 0,8
Лімфоцити, %	31,2 ± 1,5	31,6 ± 1,5	30,8 ± 1,3
Нейтрофіли, %	72,3 ± 1,7	73,5 ± 1,8	71,5 ± 1,5
Моноцити, %	5,1 ± 1,3	5,6 ± 1,3	4,4 ± 1,1
Еозинофіли, %	5,6 ± 0,7*	6,9 ± 0,9*	1,0 ± 0,08
Базофіли, %	2,7 ± 0,02*	3,1 ± 0,05*	1,0 ± 0,01

Примітка. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб

Маніфестація захворювання супроводжувалася підйомом у периферичній крові вмісту гістаміну (у хворих 1 групи – у 1,35 рази, у хворих 2 групи – у 1,45 рази) у порівнянні з групою здорових осіб та серотоніну – відповідно у 1,14 рази та 1,25 рази та зниження вмісту діаміноксидази (ДАО) у хворих з середньотяжким перебігом захворювання – на 15,4 %, у хворих з тяжким перебігом захворювання – на 34,7 % у порівнянні з групою здорових осіб (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень гістаміну, серотоніну та діаміноксидази у хворих на САРК (M ± m)

Показники	Групи хворих		Контрольна група (n = 30)
	середньотяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
Гістамін, нмоль/л	4,4 ± 0,3*	5,1 ± 0,4*	3,5 ± 0,3
Серотонін, нг/мл	183,5 ± 15,1	201,4 ± 19,1*	160,0 ± 11,4
ДАО, IU/ml	14,9 ± 1,6	11,5 ± 1,3*	17,6 ± 1,8

Примітка. * – p < 0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб

Отримані нами дані свідчать, що у період маніфестації захворювання система ДАО не здатна контролювати підйом факторів запалення, які обумовлюють патофізіологічну фазу алергічної реакції.

При вивченні гуморальних показників імунітету було встановлено, що у пацієнтів 1-ої та 2-ої груп у периферичній крові спостерігається підвищений рівень загального та специфічного до пилку амброзії антитіл класу IgE [1, 3, 4, 5, 7, 8, 9].

У пацієнтів 1 групи рівень загального IgE був підвищений у 5,6 рази, у пацієнтів 2 групи – у 7,1 рази у порівняні з контрольною групою. Рівень специфічного IgE у 1 групі становив 37,7 KU/L, у 2 групі – 46,9 KU/L, при референтних значеннях – 0 – < 0,35 KU/L (табл. 3).

Таблиця 3

Показники гуморальної ланки імунітету хворих на САРК (M ± m)

Показники	Групи хворих		Контрольна група (n = 30)
	середньотяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
IgA, г/л	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,1
IgM, г/л	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,1 ± 0,1
IgG, г/л	15,1 ± 1,6	15,8 ± 1,6	14,1 ± 1,1
Загальний IgE, U/ml	147,5 ± 5,9*	189,1 ± 7,3*	26,3 ± 1,3
Специфічний IgE, KU/L до амброзії (0 – 0,35 KU/L)	37,7 ± 4,6*	46,9 ± 3,7*	0,1 ± 0,01

Примітка. * – p < 0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб

При вивченні ЦІК було встановлено підвищення їх концентрації як у хворих 1-ої групи, так і 2-ої групи. Однак, у пацієнтів 1-ої групи переважно підвищувався рівень високомолекулярних ЦІК, а у хворих 2-ої групи – переважно рівень низькомолекулярних ЦІК (табл. 4). Так, у 1-ій групі хворих високомолекулярні ЦІК підвищувалися у 1,79 рази, середньомолекулярні – у 1,3 рази, низькомолекулярні – у 1,4 рази у порівнянні з їх рівнем у контрольній групі осіб. У 2-ої групи хворих високомолекулярні ЦІК підвищувалися у 2 рази, середньомолекулярні ЦІК – у 1,5 рази, низькомолекулярні – у 2,2 рази [8, 9].

Звертає увагу той факт, що у хворих 2 групи рівні ЦІК всіх розмірів були значно вищими, ніж у хворих 1 групи, а рівень низькомолекулярних ЦІК був вищим у 1,6 рази. Слід зазначити, що низькомолекулярний ЦІК володіє найбільшою токсичністю по відношенню до тканин організму.

Активність комплементу була підвищена у пацієнтів 1-ої групи на 5 %, у пацієнтів 2 групи – на 6 % (табл. 4). Відомо, що комплемент здатний контролювати рівень ЦІК у крові та дисоціювати їх надмірні концентрації. У хворих 1-ої групи ця функція комплементу виконується у більшій мірі, ніж у хворих

2-ої групи. Можна зазначити, що підвищення активності комплементу при підвищенні концентрації ЦІК є позитивним зрушенням в імунній системі [5, 7, 8, 9].

Таблиця 4

Концентрація ЦІК та активність комплементу у хворих на САРК (M ± m)

Показники, ум.од.	Групи хворих		Контрольна група (n = 30)
	середньотяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
ЦІК низькомолекулярні	63,8 ± 6,1*	103,7 ± 9,5*	45,3 ± 3,4
ЦІК середньомолекулярні	79,0 ± 8,1*	91,5 ± 9,6*	60,3 ± 2,1
ЦІК високомолекулярні	25,8 ± 2,3*	27,1 ± 3,5*	14,4 ± 1,2
Комплемент СН50	↑ 5 %	↑ 6 %	N

Примітка. * – p < 0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб

ОБГОВОРЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення популяційного складу лімфатичної периферичної крові хворих на САРК виявило зміни у Т-клітинній ланці імунітету, які характеризувалися зниженням вмісту $CD3^+$-клітин у хворих 1-ої групи на 10,7 %, у хворих 2-ої групи – на 19,0 % порівняно з аналогічними показниками осіб контрольної групи; $CD4^+$-клітин відповідно на 18,6 % та 22,8 % та рівня бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів у РБТЛ на ФГА у 1-ій групі хворих на 33,1 %, у 2-ій групі – на 42,4 % (табл. 5, 6).

При цьому вміст В-лімфоцитів у хворих на САРК 1-ої групи був підвищений на 6,0 %, у хворих на САРК 2 групи – на 7,6 % (табл. 5).

Таблиця 5

Фенотиповий склад лімфицитів крові хворих на САРК (M ± m)

Показники	Групи хворих		Контрольна група (n = 30)
	середньотяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
Лімфоцити, $x10^9$	1,8 ± 0,11	1,9 ± 0,11	1,8 ± 0,10
$CD3^+$- кл., %	61,8 ± 3,3*	56,1 ± 2,9*	69,2 ± 2,3
$CD4^+$ - кл., %	37,3 ± 1,8*	35,4 ± 1,7*	45,8 ± 1,6
$CD8^+$ - кл., %	22,3 ± 1,3	21,8 ± 1,3	22,9 ± 1,1
$CD16^+$ - кл., %	12,4 ± 1,7	12,9 ± 1,7	12,3 ± 1,7
$CD22^+$ - кл., %	23,5 ± 1,3	23,9 ± 1,4	22,1 ± 1,2

Примітка. * – p < 0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб

Таблиця 6

Показники бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК (M ± m)

Процент бластних форм лімфоцитів у РБТЛ	Характер перебігу захворювання		Контрольна група (n = 30)
	середньо тяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
Спонтанна РБТЛ	6,1 ± 0,7	5,6 ± 0,6	7,3 ± 0,6
Індукована ФГА РБТЛ	46,5 ± 2,3*	40,1 ± 2,2*	69,5 ± 2,5

Примітка. * – p < 0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб

Вивчення фагоцитарної ланки імунітету хворих на САРК показало, що суттєвих змін у пацієнтів 1-ої групи у поглинальній здатності лейкоцитів та

продукції активних форм кисню не спостерігається (p > 0,05). У пацієнтів 2-ої групи, напроти, відмічається достовірне (p < 0,05) зниження як ФЧ, так і ФІ, а також показників стимульованого НСТ-теста. Так показник ФЧ був знижений у 1,45 рази, ФЧ – у 1,94 рази, стимульований НСТ – у 1,56 рази у порівнянні з показниками контрольної групи осіб (табл. 7).

Таблиця 7

Показники фагоцитарної ланки імунітету хворих на САРК (M ± m)

Показники	Характер перебігу захворювання		Контрольна група (n = 30)
	середньотяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
ФЧ,%	58,6 ± 2,6	41,6 ± 2,4*,**	60,5 ± 2,5
ФІ	3,6 ± 0,7	1,9 ± 0,2*,**	3,7 ± 0,7
НСТ, сп.	6,6 ± 1,8	6,9 ± 1,8	6,3 ± 1,8
НСТ, ст.	14,1 ± 1,6	10,1 ± 1,1*,**	15,8 ± 1,4

Примітки: * – p < 0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб;
** – p < 0,05 між показниками 1 та 2 групами хворих.

Маніфестація САРК у хворих 1-ої та 2-ої груп перебігала на тлі суттєвих зрушень у цитокіновій мережі (табл. 8). Так у хворих 1-ої та 2-ої груп спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів та достовірне зниження рівня протизапальних цитокінів ІЛ-10 [7, 8].

У хворих 1-ої групи ІЛ-1β підвищувався у 1,71 рази, ІЛ-6 – у 1,39 рази, ФНПα – 1,51 рази, у хворих 2 групи: ІЛ-1 – у 1,97 рази, ІЛ-6 – у 1,51 рази, ФНПα – у 1,87 рази у порівнянні з контрольною групою осіб. ІЛ-10 був знижений у 1 групі хворих у 1,17 рази, у 2 групі – у 1,33 рази.

У хворих 1-ої групи ІЛ-4 був підвищений у 1,35 рази, індекс співвідношення ІЛ-4/ІНФγ становив 5,3 ± 0,4 (N=3,0 ± 0,2). У хворих 2-ої групи ІЛ-4 підвищувався у 1,57 рази, ІНФγ – знижувався у 1,44 рази у порівнянні з контрольною групою осіб. Індекс співвідношення ІЛ-4/ІНФγ становив 6,8 ± 0,6. У осіб контрольної групи він дорівнював 3,0 ± 0,2 (табл. 8).

Слід зазначити, що у хворих на САРК 1-ої та 2-ої груп поряд з підвищенням рівня ІЛ-4 спостерігалось і підвищення рівня ІЛ-13, який як і ІЛ-4 здатний сприяти перемиканню синтезу імуноглобулінів на IgE клас та розвиток алергічних реакцій [7, 8].

Таблиця 8

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на САРК (M ± m)

Показники, пг/мл	Характер перебігу захворювання		Контрольна група (n = 30)
	середньотяжкий перебіг (n = 58)	тяжкий перебіг (n = 62)	
ІЛ-1β	58,5 ± 4,1*	67,7 ± 4,5*	34,2 ± 3,4
ІЛ-4	35,7 ± 3,2*	41,5 ± 3,9*	26,4 ± 2,3
ІЛ-6	62,1 ± 5,1*	67,5 ± 5,5*	44,6 ± 3,9
ІЛ-10	1,7 ± 0,16*	1,5 ± 0,16*	2,0 ± 0,12
ІЛ-12	26,1 ± 2,5	20,3 ± 2,3*	31,4 ± 3,6
ІЛ-13	44,5 ± 2,6	47,1 ± 2,7*	40,2 ± 2,3
ІЛ-18	245,8 ± 12,1	189,3 ± 11,6*	267,1 ± 12,6
ФНПα	35,9 ± 3,3*	44,5 ± 4,1*	23,7 ± 2,1
ІНФγ	6,7 ± 0,6*	6,1 ± 0,6*	8,8 ± 0,6
ІЛ-4/ІНФγ	5,3 ± 0,4*	6,8 ± 0,6*	3,0 ± 0.2

Примітка. * – p < 0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб

Рівні ІЛ-12 та ІЛ-18 у хворих 1-ої групи мали тенденцію до зниження, а у хворих 2-ої групи їх рівень був достовірно нижчий, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 8). Ці цитокіни є активаторами Т-клітин та індукторами продукції ІНФγ.

Рівні цитокінів ІЛ-4, ІЛ-13, ІНФγ, ІЛ-12 та ІЛ-18 свідчать, що у хворих на САРК спостерігається переважання Th2 шляху над Th1 розвитку імунних реакцій [2, 5, 7, 8].

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи отримані дані можна констатувати, що розвиток САРК відбувається на тлі розладів в імунній системі, порушень у Т-клітинній ланці імунітету, порушень у співвідношенні Th1/Th2 і переважання Th2 імунного реагування на пилковий алерген, порушень в цитокіновій мережі, розвитку дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами, значного підвищення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів, зниження рівнів ІЛ-12, ІЛ-18, ІНФγ, які є активаторами Th1 імунного реагування.

Визначені розлади у хворих із тяжким перебігом захворювання більш глибокі, ніж у хворих із середньотяжким перебігом захворювання. У хворих з тяжким перебігом на відміну від хворих із середньотяжким перебігом спостеріг-гаються порушення і у фагоцитарній ланці імунітету. У хворих з тяжким перебігом знижена як поглинаюча активність фагоцитів, так і їх спроможність в індукції активних форм кисню. У хворих з тяжким перебігом відмічається зростання рівня низькомолекулярних ЦІК, у хворих з середньотяжким перебігом – переважно високомолекулярних ЦІК, які у меншій мірі токсичні, ніж низькомолекулярні.

Подальші дослідження у хворих на САРК призводять до посилення контролю симптомів захворювання, нормалізації лабораторних показників, покращення якості життя, мінімізації риску виникнення побічних ефектів, що робить можливим досягнення тривалої клінічної ремісії захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні питання алергології в практиці сімейного лікаря: навчальний посібник для лікарів – інтернів і лікарів слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / за ред. акад. НАМН України, проф. Вороненко Ю. В., проф. Шекери О. Г., проф. Кузнецової Л. В. та ін. – К.: Серія «Сімейна медицина». – Видавець Заславський О. Ю., 2016. – 324 с.
2. Біловол О. М. Клінічна імунологія та алергологія // Навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / за редакцією: член-кореспондента АМНУ, д. м. н., професора О. М. Біловола, д. м. н., професора П. Г. Кравчуна, д. м. н., професора В. Д. Бабаджана. д. м. н., професора Л. В. Кузнецової / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан, Л. В. Кузнецова [та ін.] – Харків «Гриф», 2011. – 549 с. https://www.twirpx.com/file/2136548/
3. Вороненко Ю. В. Алергологія / Ю. В. Вороненко, Б. М. Пухлик, А. М. Пілецький [та ін.] / підручник під редакцією д.м.н., проф. Л. В. Кузнецової. Рекомендовано Міністерством освіти та науки України. – Київ, 2008. – 365 с. https://allergo.kiev.ua/uploaded/files/%20алергологія.pdf або https://www.twirpx.com/file/3112005/
4. Кузнецова Л. В. Поліноз та його прояви: діагностика, особливості лікування: монографія / Л. В. Кузнецова. – Київ, 2009. – 92 с.
5. Кузнецова Л. В. «Імунологія» // Національний підручник за загальною редакцією д.м.н., професора Л. В. Кузнецової, д.м.н., професора В. Д. Бабаджана, д. м. н., професора В. І. Літус. Затверджено Міністерством освіти і науки України (протокол від 30.12.2008 № 14/18 – г-2951.1) і Міністерством охорони здоров'я України (протокол від 14.11.2013 р. № 4) як національний підручник для лікарів – курсантів післядипломної освіти, лікарів – інтернів і студентів вищих медичних навчальних закладів ІУ рівня акредитації. – ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015 – 564 с. https://www.twirpx.com/file/2012750/
6. Кузнецов О. Г. Лікування алергічних ринітів в сучасних умовах / О. Г. Кузнецов, Л. С. Осипова, Л. В. Кузнецова, А. В. Грем'яков // Матеріали (тези) науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика», 29–30 березня 2012 року, м. Київ – С. 71–72.
7. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с

сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса // Матеріали (тези) науково-практичної конференції з міжнародною участю «Імунологія та алергологія: перспективи розвитку», 03–04 жовтня 2013 р., м. Київ – С.29–30.
8. Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії // Матеріали (тези) науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку», присвяченої 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27.03.2015 р., м. Київ. – С. 47.
9. Кузнецов А. Г. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности моноцитов при поллинозе с сенсибилизацией к пыльце амброзии, который протекает на фоне хронического бескаменного холецистита // Международный научно-практический журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа». – № 1 (13) 2015. – С.95 – 103. https://www.rucont.ru/efd/457427.

REFERENCES

1. Voronenko, Y., Shekera, O., Kuznetsova, L. (2016) Current issues of allergology in the practice of family medicine. Kyiv: Series «Family Medicine». Publisher Zaslavsky O. 324 p. (in Ukrainan)
2. Bilovol, O., Kravchun, P., Babadzan, V., Kuznetsova, L. (2011) Clinical immunology and allergology. Kharkiv: Grief. 549 p. (in Ukrainan)
3. Voronenko, Y., Kuznetsova, L. Allergology (2008). Kyiv: 365 p. (in Ukrainan)
4. Kuznetsova, L. (2009) Polinosis and its manifestations: diagnosis, features of treatment. Kyiv: 92 p. (in Ukrainan)
5. Kuznetsova, L., Babadzan, V., Litus, V. Immunology (2015). Kyiv: Merk'yuri-Podillya: 564 p. (in Ukrainan)
6. Kuznetsov, O., Osipova, L., Kuznetsova, L., Gremyakov, A. (2012) Treatment of allergic rhinitis in modern conditions. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation «Immune-dependent and allergic conditions: modern laboratory immunological diagnosis, treatment and prevention». March 29 – 30. Kyiv. P. 71–72. (in Ukrainan)
7. Kuznetsov, A. (2013) State of immunity and correction of disorders in patients with pollinosis with sensitization to ragweed pollen on the background of intestinal microbiocenosis and nutritional status disorders. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation «Immunology and allergology: prospects». October 3–4. Kyiv. P. 29–30. (in Russian)
8. Kuznetsov, O. (2015) Change in cellular immunity in patients with hay fever with sensitization to ragweed pollen under the influence of immunotherapy. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation Bronchial asthma, allergy, immunology - current achievements and prospects», dedicated to the 30th anniversary of the founding of the Department of Clinical, Laboratory Immunology and Allergology NMAPE named after PL Shupyk. March 26–27. Kyiv. P. 47. (in Ukrainan)
9. Kuznetsov, A. (2015). The level of circulating immune complexes and phagocytic activity of monocytes in pollinosis with sensitization to ragweed pollen, which occurs against the background of chronic acalculous cholecystitis. International scientific-practical journal «Laboratory diagnostics. Eastern Europe». 1 (13). P.95–103. (in Russian)

THE IMMUNE SYSTEM AND THE NATURE OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS (SARK) WITH MODERATE AND SEVERE

Kuznetsov O. G.

Introduction. Seasonal allergic rhinitis is allergic diseases (AD) of mucous membranes (primarily the conjunctiva of the eye and nasal mucosa), due to hypersensitivity to aerosol allergens of plant pollen and fungi spores, the concentration of which in the air periodically becomes causal. The leading clinical manifestation of SAR is considered as allergic conjunctivitis. According to statistics, about 70–90 % of patients with SAR develops Pulawy conjunctivitis, characterized by itching of eyes, eyelids, their redness, photophobia, lacrimation. Clinically important is the combination of SAR and conjunctivitis. Although the SAR attention usually emphasize on nasal symptoms, more than 80 % of patients, as practice shows, suffer from symptoms from the eyes. According to the European and North American researchers, more than 70 % of patients with SAR suffer from eye and nasal symptoms, and their severity the majority of patients assessed as moderate or severe.

Materials and methods. Were examined in 120 patients with seasonal allergic rhinitis in combination with conjunctivitis: 58 patients with moderate and 62 patients with severe disease.

Research results. The patients of the 1st group the level of total IgE was increased 5.6 times, patients of group 2 – 7.1 times in comparison with the control group. The level of specific IgE in group 1 was 37.7 KU/L in group 2 – 46.9 KU/L, when reference levels – 0 – < 0.35 KU/L in the study, the CIC was established an increase of their concentration in patients of groups 1 and 2 groups. However, patients 1st group mainly increased levels of high molecular weight, the CIC, and in patients 2 groups – mainly the level of low molecular weight CIC.

Discussion of research. The study of the population structure of the lymphatic peripheral blood of patients SARK revealed changes in T-cell link of immunity, characterized by a decrease in the content of $CD3^+$-cells from patients 1 group by 10,7 %, in patients of group 2 – by 19,0 % in comparison with similar indicators of control group.

Conclusions. Certain disorders in patients with severe disease are more profound than in patients with the moderate course of the disease. In patients with severe, in contrast to patients with moderate to severe flow disturbances and in the phagocytic link of immunity. In patients with severe as reduced the absorption activity of phagocytes and their ability in induction of reactive oxygen species. In patients with severe marked increase in the level of low molecular weight CIC, in patients with moderate to severe over – mainly high molecular weight of the CIC, which have less toxic than low molecular weight.

KEY WORDS: seasonal allergic rhinoconjunctivitis, pollen ragweed, circulating immune complexes

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kuznetsov Alexey G., assistant, Department of clinical laboratory of immunology and Allergology, National medical Academy of postgraduate education (NMAPE) named after P. L. Shupik, st. Dorogozhitskaya, 9, Kyiv, Ukraine, 04112, e-mail: kuznetsova_larisa@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7615-2700

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ХАРАКТЕР ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНОКОНЬЮНКТИВИТОМ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Кузнецов А. Г.

Вступление. Сезонный аллергический ринит – это АЗ слизистых оболочек (в основном конъюнктивы глаз и слизистой носа), что обусловлено гиперчувствительностью к аэрозольным аллергенам пыльцы растений и спор грибов, концентрация которых в воздухе периодически становится причиннозначимой.

Ведущим клиническим проявлением САР считается аллергический конъюнктивит. По статистике, примерно у 70–90 % больных с САР развивается пыльцевый конъюнктивит, характеризующийся зудом глаз, век, их покраснением, светобоязнью, слезотечением. Клинически важным является сочетание САР и конъюнктивита. Несмотря на то что при САР внимание обычно акцентируют на назальных симптомах, более 80 % пациентов, как показывает практика, страдают от симптомов со стороны глаз. По данным европейских и североамериканских исследователей, более 70 % пациентов с САР страдают одновременно от глазных и назальных симптомов, причем их степень выраженности большинство больных оценивают как среднетяжелую или тяжелую.

Материалы и методы. Было обследовано 120 больных сезонным аллергическим ринитом в сочетании с конъюнктивитом: 58 больных со среднетяжелыми и 62 больных с тяжелым течением заболевания.

Результаты исследований. У пациентов 1 группы уровень общего IgE был повышен в 5,6 раза, у пациентов 2 группы – в 7,1 раза в сравнении с контрольной группой. Уровень специфического IgE в 1 группе составил 37,7 KU/L, во 2 группе – 46,9 KU/L, при референтных значениях – 0 – < 0,35 KU/L. При изучении ЦИК было установлено повышение их концентрации как у больных 1 группы, так и 2 группы. Однако, у пациентов 1 группы преимущественно повышался уровень высокомолекулярных ЦИК, а у больных 2 группы – преимущественно уровень низкомолекулярных ЦИК.

Обсуждение исследований. Изучение популяционного состава лимфатической периферической крови больных САРК выявило изменения в Т-клеточном звене иммунитета, которые характеризовались снижением содержания CD3+-клеток у больных 1 группы на 10,7 %, у больных 2 группы – на 19,0 % по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы.

Выводы. Определенные расстройства у больных с тяжелым течением заболевания более глубокие, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания. У больных с тяжелым течением в отличие от

больных со среднетяжелым течением наблюдаются нарушения и в фагоцитарной звене иммунитета. У больных с тяжелым течением снижена как поглотительная активность фагоцитов, так и их способность в индукции активных форм кислорода. У больных с тяжелым течением отмечается рост уровня низкомолекулярных ЦИК, у больных со среднетяжелым течением – преимущественно высокомолекулярных ЦИК, которые в меньшей степени токсичны, чем низкомолекулярные.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сезонный аллергический риноконьюнктивит, пыльца амброзии, циркулирующие иммунные комплексы

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Кузнецов Алексей Геннадиевич, ассистент кафедры клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) имени П. Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, Киев, Украина, 04112, e-mail: kuznetsova_larisa@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7615-2700

UDC 616.12-008.313.2 DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-07

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З ТРІПОТІННЯМ ПЕРЕДСЕРДЬ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ

Павлова Д. Ю., Бринза М. С.

Вступ. Радіочастотна абляція (РЧА) сьогодні є методом вибору у разі неефективності медикаментозного лікування тріпотіння передсердь (ТП), але його перебіг часто ускладнений супутньою коморбідною патологією. Прогнозовано великий вплив цих нозологій на ефективність радіочастотної абляції субстрату аритмії потребує додаткового їх вивчення перед проведенням РЧА.

Мета. Проаналізувати клінічні характеристики пацієнтів з ізольованим тріпотінням передсердь та комбінацією тріпотіння передсердь з фібриляцією передсердь (ТП+ФП), яким була проведена радіочастотна абляція субстрату аритмії.

Матеріали та методи. Обстежено 84 пацієнти, віком 65 ± 9 (82,3% чоловіків), яким з приводу ТП була проведена РЧА субстрату аритмії: каво-трикуспідального істмусу (КТІ) або комбінована стратегія з ізоляцією легеневих вен (КТІ + ЛВ) для пацієнтів із ФП. До проведення радіочастотної абляції оцінювались наступні клінічні показники: розповсюдженість за формами ТП та ФП, наявність та функціональні класи (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН) за класифікацією NYHA, форми хронічних коронарних синдромів (ХКС): постінфарктний кардіосклероз (ПІКС), синдром Х, ФК стабільної стенокардії, ступені артеріальної гіпертензії (АГ), наявність цукрового діабету (ЦД) 2 типу або гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі.

Результати. Радіочастотна абляція ізольованого тріпотіння передсердь частіше проводилася з приводу персистуючої форми аритмії, у пацієнтів з стабільною стенокардією ІІІ ФК, артеріальною гіпертензією 2 та 3 ступеня тяжкості, радіочастотна абляція комбінації тріпотіння з фібриляцією передсердь – однаково часто з приводу персистуючої або пароксизмальної форми у пацієнтів з стабільною стенокардією І та ІІ функціонального класу, АГ 2 та 3 ступеня; в обох випадках частіше потребували абляції пацієнти з хронічною серцевою недостатністю ІІ та ІІІ ФК.

Висновки. Зважаючи на відсутність взаємозв'язку між клініко-демографічними характеристиками, доцільно продовжити вивчення їх прогностичного впливу на перебіг коморбідної патології та лікування пацієнтів після радіочастотної абляції тріпотіння передсердь та комбінації тріпотіння з фібриляцією передсердь.

***КЛЮЧОВІ СЛОВА*:** тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь, радіочастотна абляція

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Павлова Даяна Юріївна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пр-т Ак. Курчатова, 29, к. 1, пов. 3, кімн. 1, Харків, Україна, 61108, e-mail: daianapavlova @karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0517-8062

Бринза Марія Сергіївна, к.мед.н., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Ак. Курчатова, 29, к. 1, пов. 3, кімн. 1, Харків, Україна, 61108, e-mail: m.brynza@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8260-3600

ВСТУП

Згідно з існуючими рекомендаціями щодо лікування тріпотіння передсердь радіочастотна абляція (РЧА) є методом вибору у разі неефективності медикаментозного лікування антиаритмічними препаратами [1, 2]. Існує відносно багато досліджень та настанов щодо лікування фібриляції передсердь (ФП) методом РЧА [3, 4], але праць, присвячених аналізу та порівнянню фармакологічних та інтервенційних підходів до лікування ізольованого тріпотіння передсердь (ТП) бракує. Перебіг ТП часто ускладнений супутньою коморбідною патологією: ФП, хронічні коронарні синдроми (ХКС), хронічна серцева недостатність (ХСН), артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) тощо. Враховуючи це, доцільно припустити, що існує прогнозовано великий вплив цих нозологій на ефективність радіочастотної абляції, як

© *Павлова Д. Ю., Бринза М. С.***,** *2020*

терапії першої лінії ТП, що потребує додаткового їх вивчення перед проведенням РЧА [1, 2].

МЕТА

Проаналізувати клінічні характеристики пацієнтів з ізольованим ТП та комбінацією ТП з ФП, яким була проведена радіочастотна абляція субстрату аритмії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у відділенні клініко-інструментальної та ультразвукової діагностики патології внутрішніх органів серцево-судинної системи і мініінвазивних технологій було обстежено 84 пацієнти, віком 65 ± 9 (82,3 % чоловіків), яким з приводу ТП була проведена РЧА субстрату аритмії: кавотрикуспідального істмусу (КТІ) або комбінована стратегія з ізоляцією легеневих вен (КТІ + ЛВ) для пацієнтів із ФП. До проведення радіочастотної абляції оцінювались наступні показники: розповсюдженість за формами ТП (пароксизмальна, персистуюча, довго персистуюча) та ФП (пароксизмальна, персистуюча, довго персистуюча) [1, 4], наявність та функціональні класи (ФК) ХСН за NYHA [5, 6], форми ХКС: постінфарктний кардіосклероз (ПІКС), синдром Х (Сх), функціональні класи стабільної стенокардії [7, 8], ступені АГ (1–3) [9], наявність ЦД 2 типу або гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі [7]. Упродовж періоду спостереження пацієнти отримували терапію згідно з існуючими рекомендаціями [4].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу пакета прикладної програми Microsoft-Excel та Statistica 10 на базі персонального комп'ютера. Дані оброблялися непараметричною статистикою: для кількісних змінних буди обчислені такі показники, як n, для категоріальних – частота й частка (%). Статистичну значущість різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-група з ізольованою формою ТП – 29 (35 %) пацієнтів та 2-група з комбінацією ТП+ФП – 55 (65%) пацієнтів. В обох групах пацієнтів переважає персистуюча форма тріпотіння передсердь (ТП) 26 (90 %) та 32 (58,2 %) (Рис. 1 А та Б). У пацієнтів з комбінацією ТП+ФП частіше зустрічається ТП пароксизмальної форми 20 (36,3 %), а також наявна тривало персистуюча форма ТП 3 (5,5 %) (Рис. 1 Б).

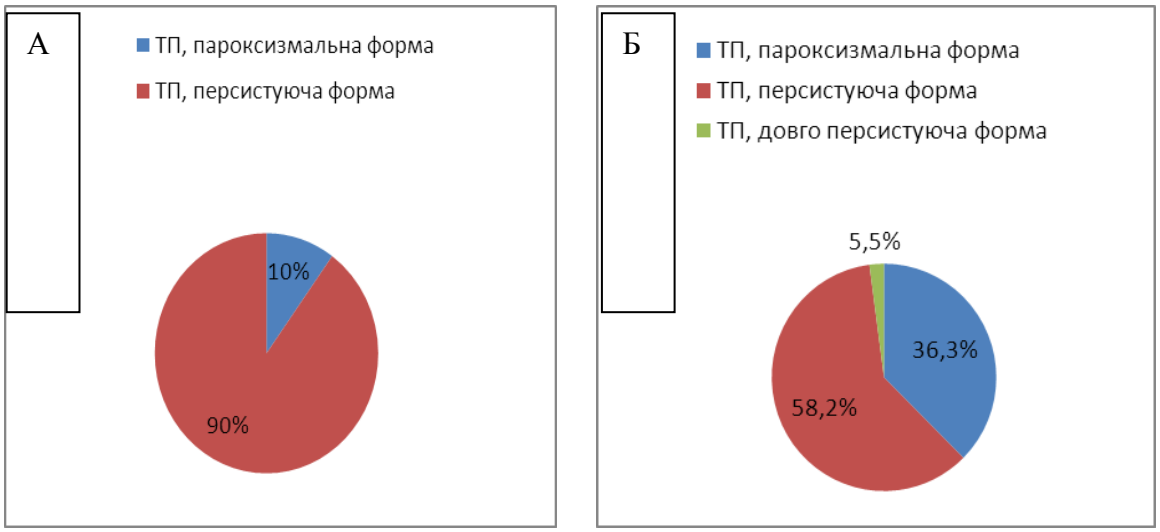


Рис. 1. Розповсюдженість тріпотіння передсердь за формами у групі пацієнтів з ізольованим ТП (Рис. 1 А) та у групі пацієнтів з комбінацією тріпотіння і фибриляції (Рис. 1. Б)

Хронічні коронарні синдроми (ХКС) представлені стабільною стенокардією (СС), синромом Х (Сх) та постінфарктним кардіосклерозом (ПІКС). В обох групах

переважає кількість пацієнтів з ПІКС: 8 (28 %) та 14 (25 %). У 1-групі з ізольованим тріпотінням передсердь переважають пацієнти зі СС 5 (17 %) та ПІКС 8 (28 %) (Рис. 2).

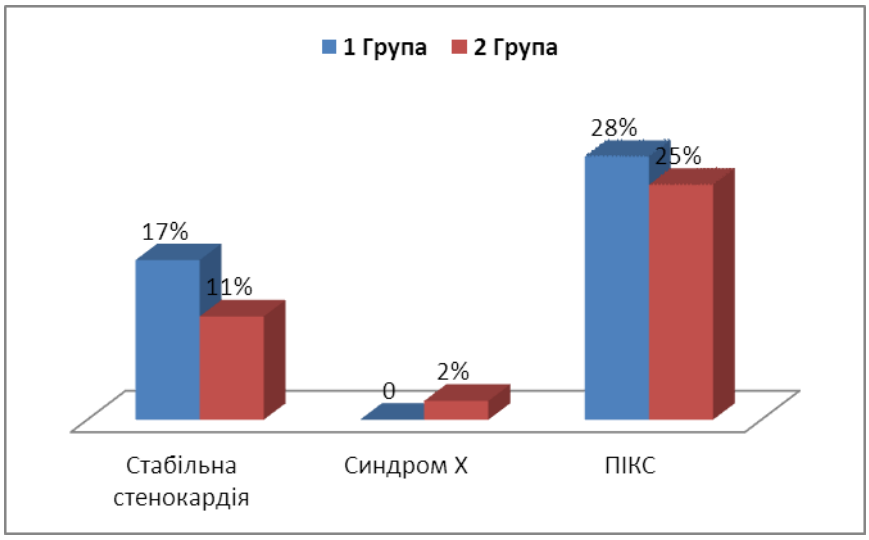


Рис. 2. Розповсюдженість хронічних коронарних синдромів у групі з ізольованою формою тріпотіння передсердь (1 група) та у групі з комбінацією тріпотіння та фібриляції (2 група).* – p < 0.05

Стабільна стенокардія наявна у пацієнтів обох груп, переважає СС III функціонального класу (ФК): у 1-групі з ізольованою формою ТП 4 (80 %) та у 2-групі з комбінацією ТП+ФП 3 (50 %). У пацієнтів 2-групи наявна СС I ФК 1(17%) та II ФК 2 (33 %) (Рис. 3).

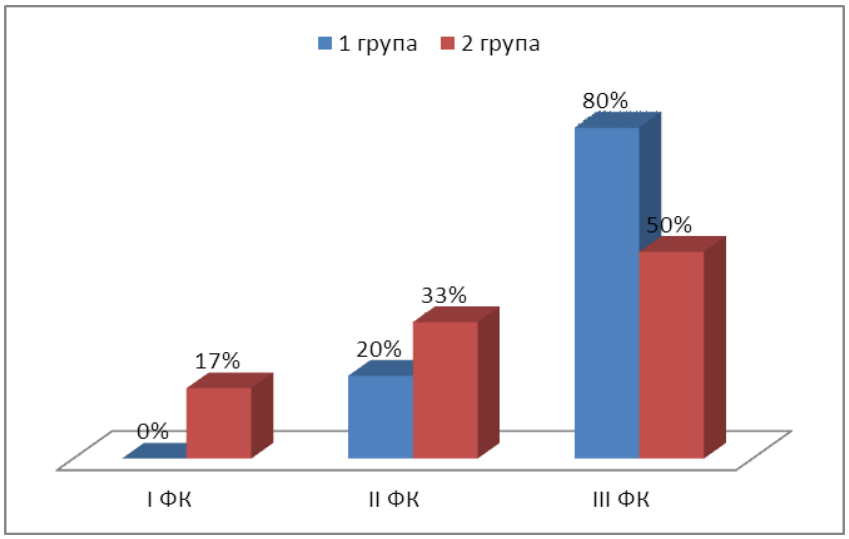


Рис. 3. Розповсюдженість стабільної стенокардії за функціональними класами у групі з ізольованою формою тріпотіння передсердь (1-група) та у групі з комбінацією тріпотіння та фібриляції (2-група). * – p < 0.05

В обох групах пацієнтів переважає артеріальна гіпертензія (АГ) другого та третього ступеня. У 1-групі пацієнтів з ізольованою формою ТП в рівних частках наявна АГ 2 ступеня 13 (45 %) та 3 ступеня 13 (45 %) (Рис. 4А). У 2-групі з комбінацією ТП+ФП переважає кількість пацієнтів з АГ 3 ступеня 28 (51 %) (Рис. 4 Б).

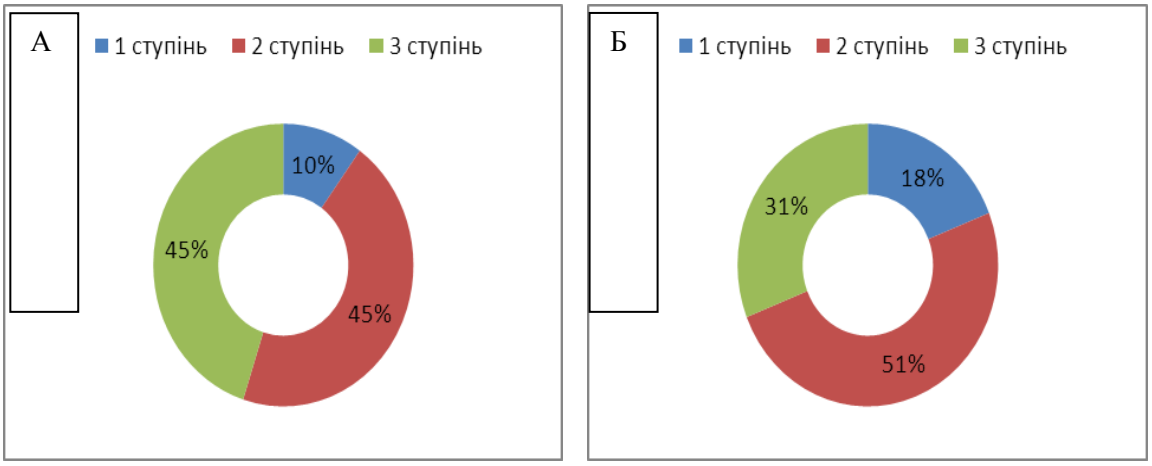


Рис. 4. Розповсюдженість артеріальної гіпертензії за ступенями у 1-групі з ізольованою формою тріпотіння передсердь (Рис. 4 А) та у 2-групі з комбінацією тріпотіння та фібриляції передсердь (Рис. 4 Б).

У першій групі з ізольованою формою тріпотіння передсердь переважають пацієнти з цукровим діабетом другого типу (ЦД, 2 тип) 7 (24 %). Значних відмінностей за кількістю пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) або гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) виявлено не було (Рис. 5)

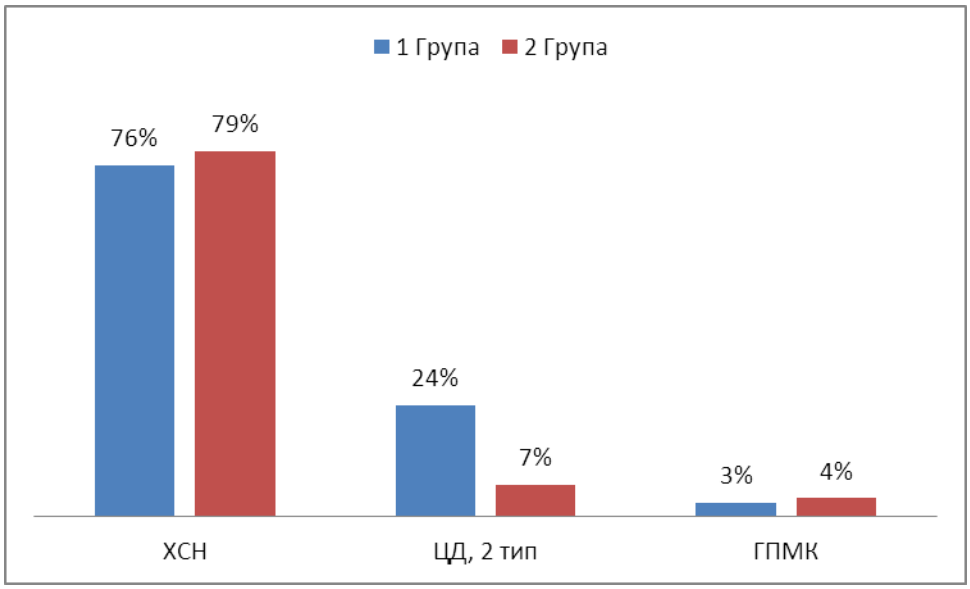


Рис. 5. Розповсюдженість хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету 2 типу та гострого порушення мозкового кровообігу у 1-групі з ізольованою формою тріпотіння передсердь та у 2-групі з комбінацією тріпотіння та фібриляції передсердь. * – p < 0.05

Хронічна серцева недостатність (ХСН) наявна в обох групах. У другій групі ХСН II функціонального класу (ФК) зустрічається частіше 21 (54 %) внаслідок меншої кількості пацієнтів з ХСН III ФК 7 (18 %) (Рис. 6 Б), на відміну від кількості пацієнтів у 1-групі, де ХСН III ФК наявна у 8 (37 %) (Рис. 6 А).

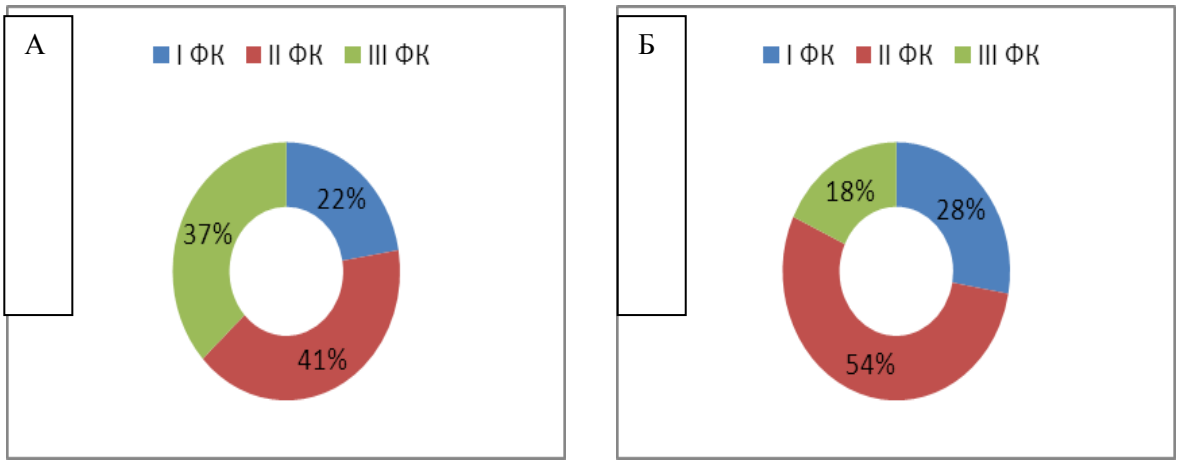


Рис. 6. Розповсюдженість хронічної серцевої недостатності за функціональними класами у 1-групі з ізольованою формою тріпотіння передсердь (Рис. 6 А) та у 2-групі з комбінацією тріпотіння та фібриляції передсердь (Рис. 6 Б).

У роботі Paulus Kirchhof та співав. [10] доведено, що більшості пацієнтам проводиться катерна абляція субстрату аритмії з приводу фібриляції передсердь персистуючої або тривало персистуючої форми за умови неефективності медикаментозного лікування, подібно до наших результатів. У літературі даних за частоту проведення РЧА пацієнтам з ізольованою формою ТП знайдено не було, однак існує багато досліджень розповсюдженості клінічних ознак у пацієнтів з ФП. У дослідженій групі пацієнтів переважають чоловіки, так само як і у роботі Link M. і спів. [11]. На відміну від F. De Sensi і співав., які показали переважання ФП у пацієнтів з діабетом 2 типу, ми виявили його частіше у пацієнтів з ізольованим ТП [12, 13]. Аналізуючи розповсюдженість ХСН, виявлені подібні до наших дані у Mukherjee R. та співав., що більш важкий перебіг ХСН з II та III ФК переважає у пацієнтів з ФП, у порівнянні з ТП [14].

ВИСНОВКИ

РЧА ізольованого ТП частіше проводилася з приводу персистуючої форми аритмії, у пацієнтів з стабільною стенокардією III функціонального класу, артеріальною гіпертензією другого та третього ступеня тяжкості, РЧА комбінації ТП+ФП – однаково часто з приводу персистуючої або пароксизмальної форми у пацієнтів з стабільною стенокардією I та II функціонального класу, артеріальною гіпертензією 2 та 3 ступеня; в обох випадках частіше потребували абляції пацієнти з хронічною серцевою недостатністю II та III функціонального класу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Зважаючи на відсутність взаємозв'язку між клініко-демографічними характеристиками, доцільно продовжити вивчення їх прогностичного впливу на перебіг коморбідної патології та лікування пацієнтів після РЧА ТП та комбінації ТП+ФП.

REFERENCE

1. Fuster, V., Rydén, L., Asinger, R. (2018). ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association. *Circulation, 2001;104,* 2118–2150. doi:10.1161/circ.104.17.2118.
2. Blomström-Lundqvist, C., Scheinman, M., Aliot, E. (2003). ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias—Executive Summary. *Circulation, 108,* 1871–1909. doi:10.1161/01.CIR.0000091380.04100.84.

3. Packer, D., Mark, D., Robb, R. (2018). Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *American Heart Journal, 199,* 192–199. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.015.
4. Sychov, O. S., Kovalenko, V. M., Dziak, H. V. (2011). Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Recommendations of the working group on cardiac arrhythmias of the Association of Cardiologists of Ukraine*. Retrieved from https://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/book_ukr_-10-2011-_preview.pdf.
5. Ponikowski, P., Voors, A., Anker, S. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution o. *European Heart Journal, 37(27),* 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Yancy, C., Jessup, M., Bozkurt, B. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation, 128,* e240–e327. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
7. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal, ehz425*. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Force Members, T., Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J, 34(38),* 2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296.
9. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal, 39(33),* 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Kirchhof, P., Calkins, H. (2017). Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal, 38(1),* 20–26. doi:10.1093/eurheartj/ehw260.
11. Link, M., Haïssaguerre, M., Natale, A. (2016). Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation, 134,* 339–352. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021727.
12. De Sensi, F., De Potter, T., Cresti, A. (2015). Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther, 5(5),* 364–373. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.03.
13. Anselmino, M., Matta, M., D'ascenzo, F. (2015). Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace, 17(10),* 1518–1525. doi:10.1093/europace/euv214.
14. Mukherjee, R., Williams, S., Niederer, S. (2018). Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Heart Failure. *Arrhythmia & Electrophysiology Review, 7(2),* 84–90. doi:10.15420/aer.2018.11.3.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ATRIAL FLUTTER BEFORE RADIOFREQUENCY ABLATION

Daiana Y. Pavlova, Mariia S. Brynza

Introduction. Radiofrequency ablation (RFA) is today the method of choice for the ineffective medical treatment of atrial fibrillation (AF), but its course is often complicated by comorbid pathology. The predicted great impact of these nosologies on the effectiveness of radiofrequency ablation of the arrhythmia substrate requires additional study before RFA.

Objectives – to analyze the clinical characteristics of patients with isolated atrial fibrillation and combination with of atrial fibrillation with atrial flutter (AF + AFib) that underwent radiofrequency ablation of the arrhythmia substrate.

Materials and methods. 84 patients aged 65 ± 9 (82.3 % of men) were examined, who underwent RFA of the arrhythmia substrate: cavo-tricuspid isthmus (CTI) or combined with pulmonary veins isolation (CTI + PV) strategy for patients with AFib. Before radiofrequency ablation, the following clinical indicators were assessed: forms of AF + AFib, the presence of chronic heart failure (CHF) and functional classes (FC) according to NYHA classification, the forms of chronic coronary syndromes (CCS): postinfarction cardiosclerosis, syndrome-X, functional classes of stable angina (SA), stages of arterial hypertension (AH), the presence of type 2 diabetes or stroke in the anamnesis.

Results. Radiofrequency ablation of isolated atrial fibrillation was more often performed for persistent arrhythmia in patients with stable angina III FC, arterial hypertension stage 2 and 3, radiofrequency ablation of combination of atrial fibrillation with atrial flutter – equally often for persistent or paroxysmal form in patients with SA I and II class, AH stage 2 and 3; in both cases patients with chronic heart failure II and III FC more often needed radiofrequency ablation of the arrhythmia substrate.

Conclusions. Given the lack of correlation between clinical and demographic characteristics, it is advisable to continue studying their prognostic effect on the course of comorbid pathology and treatment of patients after radiofrequency ablation of the arrhythmia substrate of atrial fibrillation and combination of atrial fibrillation with atrial flutter.

KEYWORDS: atrial flutter, atrial fibrillation, radiofrequency ablation

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Daiana Yu. Pavlova, Assistant of Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, Akademika Kurchtova Av., 29, k. 1, 3 floor, 1 room, Kharkiv, Ukraine, 61108, e-mail: daianapavlova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0517-8062

Mariia S. Brynza, Candidate of Medicine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, Akademika Kurchtova Av., 29, k. 1, 3 floor, 1 room, Kharkiv, Ukraine, 61108, e-mail: m.brynza@karazin.ua, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8260-3600

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ

Павлова Д. Ю., Брынза М. С.

Введение. Радиочастотная абляция (РЧА) сегодня является методом выбора при неэффективности медикаментозного лечения трепетания предсердий (ТП), но его течение часто затруднено сопутствующей коморбидной патологией. Прогнозируемо большое влияние этих нозологий на эффективность радиочастотной абляции субстрата аритмии требует дополнительного их изучения перед проведением РЧА.

Цель. Проанализировать клинические характеристики пациентов с изолированным трепетанием предсердий и комбинацией трепетания предсердий с фибрилляцией предсердий (ТП + ФП), которым была проведена радиочастотная абляция субстрата аритмии.

Материалы и методы. Обследовано 84 пациента в возрасте 65 ± 9 (82,3 % мужчин), которым по поводу ТП была проведена РЧА субстрата аритмии: каво-трикуспидального истмуса (КТИ) или комбинированная стратегия с изоляцией легочных вен (КТИ + ЛВ) для пациентов с ФП. До проведения радиочастотной абляции оценивались следующие показатели: распространенность по формам ТП и ФП, наличие и функциональные классы (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) согласно классификации NYHA, формы хронических коронарных синдромов (ХКС): постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), синдром Х, ФК стабильной стенокардии, степени артериальной гипертензии (АГ), наличие сахарного диабета (СД 2) типа или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Результаты. Радиочастотная абляция изолированного трепетания предсердий чаще проводилась по поводу персистирующей формы аритмии у пациентов со стабильной стенокардией III ФК, артериальной гипертензией 2 и 3 степени тяжести, радиочастотная абляция комбинации трепетания предсердий с фибрилляцией предсердий – одинаково часто по поводу персистирующей или пароксизмальной формы у пациентов со стабильной стенокардией I и II функционального класса, АГ 2 и 3 степени; в обоих случаях чаще нуждались в абляции пациенты с ХСН II и III ФК.

Выводы. Учитывая отсутствие взаимосвязи между клинико-демографическими характеристиками, целесообразно продолжить изучение их прогностического влияния на ход коморбидной патологии и лечения пациентов после радиочастотной абляции трепетания предсердий и комбинации трепетания предсердий с фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Даяна Юрьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, просп. Ак. Курчатова, 29, к. 1, этаж 3, ком. 1, Харьков, Украина, 61108, e-mail: daianapavlova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0517-8062

Брынза Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина,

просп. Ак. Курчатова, 29, к. 1, этаж 3, ком. 1, Харьков, Украина, 61108, e-mail: m.brynza@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8260-3600

UDC 616-01/-099.378.172/095 DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-08

CHARACTERISTIC OF ACUTE ILLNESS OF HIGHER EDUCATION STUDENTS

Reznichenko O. G., Gridnieva S. V., Martynenko M. V.

Abstract. The problem of student health has become of great importance in recent decades and remains unresolved at the current time. The article presents the data of the study of acute morbidity of students of higher educational establishments, its frequency and structure, the gender peculiarities and the state of resistance of their organism are analyzed. Highlighted the priority diseases groups, their specificity and differences. According to the results of the study, the state of adaptation of the students' body in the first year of study was revealed. At the same time, there are signs of tension and breakdown of these mechanisms, decrease in body resistance may be primarily due to sudden changes in the habitual environment of students, impaired diet and quality of work-rest cycle, the presence of a large number of students who have bad habits, constant increase of educational and information load in the present conditions. Only 18.46 ± 1.16 % of medical high schools and even fewer students of technical high schools have 7.81 ± 0.63 % satisfactory indicators of resistance to the body, which indicates a possible discrepancy between the impact of the educational complex and external factors to the adaptive capacity of the student body. In the structure of acute morbidity prevail respiratory diseases in both study groups (KhNMU − 80.16 ± 2.58 %, KhNURE − 80.37 ± 2.61 %). Also, quite a large part was taken by diseases of the digestive system and urogenital system. Students of a technical university had worse indicators of body resistance compared to students of a medical university. It was also found that boys had poorer body resistance compared to girls in all groups. In future all this has negative social and economic consequences for the country as a whole.

KEY WORDS: students, higher education institutions, acute illness, body resistance

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Reznichenko Oleksandr, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: a.reznichenko@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0001-8189-7048

Gridnieva Svitlana, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: svetagridneva22@gmail.com; s.gridneva@karazin.ua., ORCID ID: 0000-0002-7498-9574

Martynenko Maksym, MD, Assistant, Department of General Practice – Family Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: maksim200282@gmail.com, ORCID ID https://orcid.org/0000-0003-2894-4348

INTRODUCTION

Health is a kind of reflection of the quality of life, it affects the mental and physical performance, functional and psycho-emotional sphere first and foremost of a young person. Maintaining and promoting health must be part of human behavior. Healthy Lifestyle, Preventive, and Health-Oriented Lives are the basis of this strategy [1, 2, 3, 4].

In recent decades, the problem of students health has become of great importance in Ukraine. This is said by research of leading scientists, which shows information on the growth of chronic morbidity, the prevalence of bad habits, decreased physical development, etc. [5, 6, 7, 8]. All this leads to negative consequences, including socio-economic losses for the country [9, 10, 11].

Students of higher education institutions (HEIs) are a particular component of society. At this age stage, they are influenced by three main factors: 1. Physiological processes of restructuring and formation of the body; 2. Intensive involvement in social processes; 3. Complex of external factors that accompanies the educational process in a higher education institution in the present conditions. This is a large amount of information loads, significant changes in the usual way of life (living conditions, diet, day regime, etc.), the impact of a complex of socio-hygienic factors of the educational and extra-curricular environment, etc. [10, 11, 12]. All this requires the students to apply physical, intellectual, psycho-

© *Reznichenko O. G., Gridnieva S. V., Martynenko M. V.. 2020*

emotional potential to adapt to new conditions of existence and can lead to disturbances of these processes. This allows students to be at-risk for developing acute and chronic illnesses.

The data of the Ministry of Education and Science of Ukraine show that the morbidity rate of students of universities in the country is in the range of 650.1–750.8 per thousand students per year. Respiratory diseases prevail in the structure of morbidity with 55–72 % rate. [10]. In addition, studies of a large number of scientists include data of the poor health of students, namely: 90 % of students have health disabilities, more than 50 % of students have poor physical development [6].

OBJECTIVE

That is why one of the stages of our study is the study of the frequency and structure of acute morbidity of the students, especially at the beginning of study at a university, because this ostentatious indirectly reflects the level of resistance of the organism. On this basis, we performed an analysis of acute morbidity of students, in the same conditions of organization of the educational process, but in fundamentally different according to the profile of universities.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 299 students of Kharkiv National Medical University (KhNMU) − the main research group, and 296 students of Kharkiv National University of Radio Electronics (KhNURE) − a comparison group. All students participating in the research were in their first year of study at the age of 18–21. Each group of students was divided in half by the number of boys and girls. The students' health status was investigated on the basis of data from in-depth medical examinations of students by the specialists of Communal non-profit enterprise City Student Hospital of Kharkiv City Council.

To compare the results obtained from the studied groups, we used the parametric criterion for comparing samples that are distributed according to the normal law − Student's T-test. For more information and classifying students by indicators, a cluster analysis was applied.

RESULTS AND DISCUSSION

The first stage of the study assessed the incidence of diseases with temporary disability. It was found that 13.02 ± 1.09 % of boys and 9.53 ± 0.89 % of girls − students of KhNMU were ill four or more times a year. Among the students of KhNURE four or more times a year were ill a slightly larger number of students, namely 19.13 ± 1.42 % of boys and 15.25 ± 1.47 % of girls. Therefore, these students had reduced body resistance. In addition, a significant difference was found between the two higher education institutions, namely, students of KhNMU, who suffered four or more times a year, both boys and girls, were less than those in KhNURE ($p < 0.01$).

The largest proportion among the study groups were students who had acute illness once a year. In KhNMU, these numbers were 33.42 ± 1.78% of boys and 35.04 ± 1.96 % of girls, and in KhNURE − 35.43 ± 1.92 % of boys and 39.06 ± 1.86 % of girls. There was no significant difference in this indicator ($p > 0.05$).

Only 18.66 ± 1.22 % of boys and 18.24 ± 1.46 % of girls − students of KhNMU did not get acute illness at any time during the year. Among KhNURE students, this indicator was 6.62 ± 0.58 % among boys and 9.00 ± 0.77 % among girls, and was significantly lower than among KhNMU students ($p < 0.001$).

When comparing the study groups without gender distribution, similar data were obtained, namely the same acute illness rate of three two and once a year among students of KhNMU and KhNURE ($p > 0.05$). The largest group consisted of students from both universities, who were ill only once a year (34.23 ± 1.79 % − students of KhNMU, 37.24 ± 1.98 % − students of KhNURE, $p > 0.05$). Significant differences were found among students who were ill four or more times a year and did not get ill (Fig. 1). Thus, the number of KhNURE students who suffered four or more times a year was 17.19 ± 1.09 % and was significantly higher than the number of such KhNMU students − 11.27 ± 1.08 %, $p < 0.01$. In addition, the number of KhNURE students who had never been ill was much smaller than that of KhNMU students (7.81 ± 0.63 % and 18.46 ± 1.16 %, respectively, $p < 0.001$.

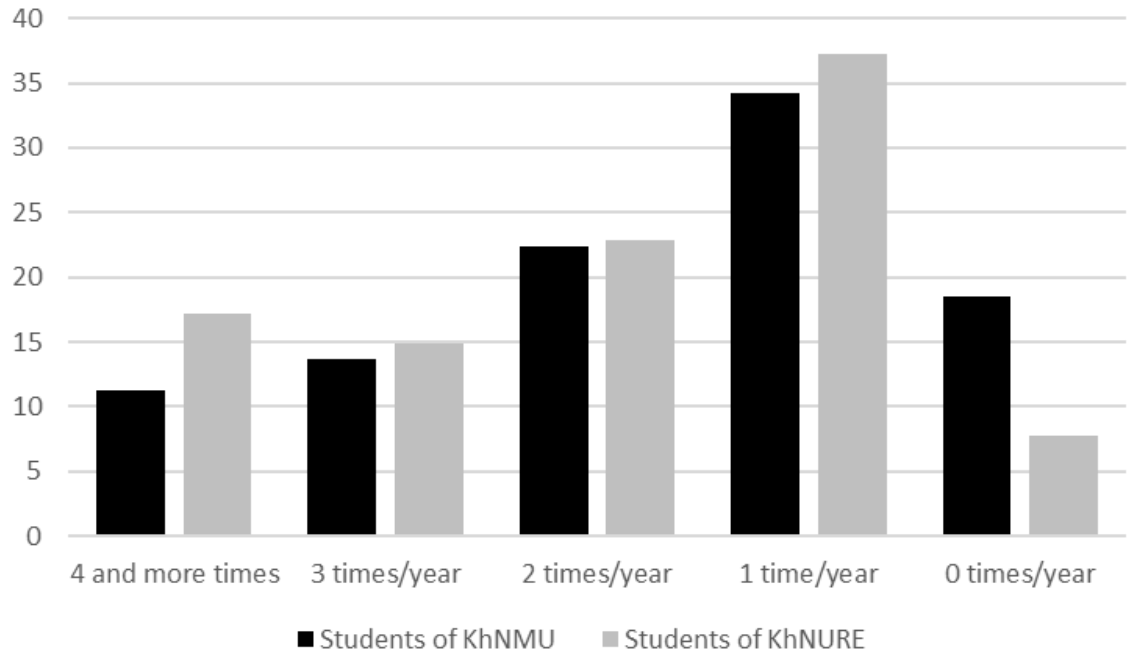


Fig. 1 Indicators of acute morbidity of students of KhNMU and KhNURE

The duration of acute illnesses of the two study groups was 3–7 days and had no significant differences ($p > 0.05$). The numbers among students of KhNMU – 60.23 ± 2.71 % and among students of KhNURE – 62.84 ± 2.13 %. However, gender differences were found, namely, young students, both KhNMU and KhNURE, differed in somewhat longer duration of the disease, which averaged 7–14 days (29.347 ± 1.86 % and 32.11 ± 1.87 %) respectively, $p < 0.05$).

At the next stage we investigated the structure of acute morbidity of students of the studied groups.

Respiratory diseases were at the forefront of acute morbidity, they were 82.43 ± 3.03 % for boys and 77.85 ± 2.86 % for girls of KhNMU students, and for KhNURE students 81.77±2.99 % for boys and 78.97±2.92 % for girls. The second place was taken by digestive diseases and was 11.22 ± 1.39 % for boys and 8.03 ± 0.83 % for girls of KhNMU students, and for students of KhNURE 10.01 ± 1.23 % for boys, and 9.72 ± 0.82 % for girls.

There were no significant differences between the study groups on the first two indicators ($p > 0.05$).

Diseases of the genitourinary system, made up of KhNMU students-boys 5.31 ± 0.47 %, girls – 10.05 ± 0.49 %, and at KhNURE students at boys − 6.18 ± 0.92 %, girls − 9.24 ± 1.02 %. At the same time, gender differences of this indicator were found in both study groups, namely its prevalence in girls ($p < 0.05$). This can be explained by the anatomical and physiological features of this group, and confirmed by studies of other scientists [6, 10].

According to the index «diseases of another genesis» the following indicators were revealed: KhNMU students − 1.04 ± 0.56 % − boys and 4.07 ± 0.38 % − girls; KhNURE students − 2.04 ± 0.36 % − boys and 2.07 ± 0.41 % − girls. It was found that the index among the girls-students of KhNMU was significantly higher than that of other students of these universities ($p < 0.01$). This may be related to the specific features of this group of students and needs further study.

An analysis of the structure of acute morbidity without gender distribution revealed that the students of both study groups were significantly dominated by acute respiratory diseases, mainly due to acute respiratory viral infections (ARVI). KhNMU students has numbers 80.16 ± 2.58 %, and at the KhNURE students − 80.37 ± 2.61 % (Fig. 2). Acute diseases of the digestive organs were second in frequency, they

amounted to 9.60 ± 0.96 % for students of KhNMU, and 9.86 ± 0.98 % for students of KhNURE. The third place was occupied by acute diseases of the genitourinary system and made up 7.68 ± 0.91 % in the students of KhNMU, and 7.71 ± 0.96 % among the students of KhNURE. Acute diseases of other genesis accounted for the smallest proportion. At KhNMU students they made 2.56 ± 0.66 %, and at KhNURE students – 2.06 ± 0.42 %. No significant differences in these parameters were found between the study groups ($p < 0.05$).

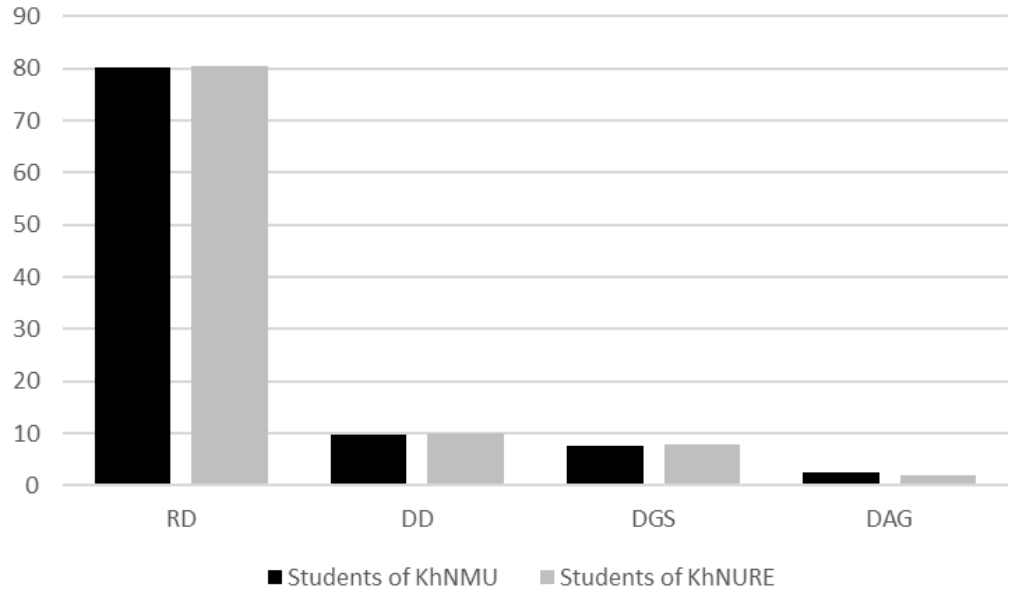


Fig. 2 Structure of acute morbidity of KhNMU and KhNURE students

RD − respiratory diseases, DD − digestive diseases, DGS − diseases of the genitourinary system, DAG − diseases of other genesis.

Additionally, we processed the data on acute morbidity of students using hierarchical cluster analysis. Using this method, students with similar indicators were grouped. The basis for the distribution is the number of students. This made it possible to identify three main groups of students with similar indicators. The first and largest group consisted of students who were ill once a year. This confirmed our previous calculations. The second group included students who did not get ill at all, or fell ill twice a year. The third group included students with unsatisfactory organism resistance rates who became ill three or more times a year (Fig. 3).

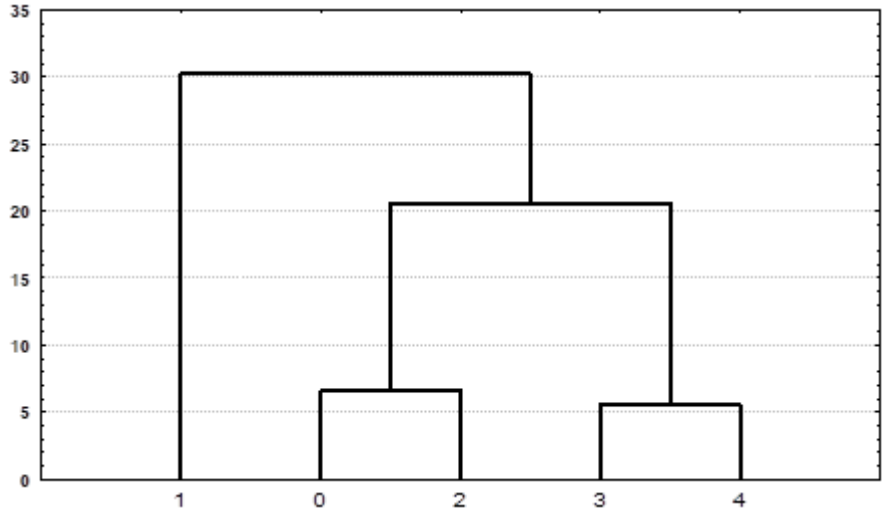


Fig. 3 Distribution of university students by indicators of acute morbidity

The information obtained as a result of the analysis gives us a general idea of the state of the adaptive mechanisms of the students' organism. This may be due in the first place to sudden changes in the habitual environment of students, impaired diet and quality of work-rest regime, the presence of a large number of students who have bad habits [4, 6, 9], constant increase of educational and information load in the present conditions. In addition, some scientists point to the presence of reduced levels of physical development and health before entering university [8]. Better indicators of the incidence of acute morbidity of medical university students are most likely related to the professional orientation of students in this group and adherence to healthy lifestyle rules.

CONCLUSIONS

The results of our study have identified existing indicators and risks to the health of students at the present stage. Only 18.46 ± 1.16 % of medical high schools and even fewer students of technical high schools have 7.81 ± 0.63% satisfactory indicators of resistance to the body, which indicates a possible discrepancy between the impact of the educational complex and external factors to the adaptive capacity of the student body. The study of the structure of acute morbidity revealed that the majority of diseases were respiratory diseases in both study groups (KhNMU − 80.16 ± 2.58 %, KhNURE − 80.37 ± 2.61 %). Second and third place were taken by diseases of the digestive system and urogenital system, respectively. Diseases of other genesis accounted for only a small proportion in the structure of acute morbidity of students (KhNMU − 2.56 ± 0.66 %, KhNURE − 2.06 ± 0.42 %).

In addition, students at the technical university were found to have worse rates of acute morbidity and longer duration of the pathological process (in average 7–14 days), unlike medical university students who were less ill and had a disease duration of about 3-7 days.

It was also found that boys had poorer body resistance compared to girls in all study groups.

Therefore, preventive and curative measures should be aimed primarily at combating respiratory diseases and normalizing the diet of students. It is also necessary to identify the possible factors of maladaptation of students in the university and in the extracurricular environment, which lead to a decrease in work capacity, body resistance and development of disease.

PROSPECTS FOR FUTURE STUDIES

Our further research will focus on the study of students chronic morbidity, living conditions, and factors that affect students' mental and physical performance and health.

REFERENCES

1. Chernyavska, L. (2017). Stan zdorovya studentiv, problemy ta shlyakhy yikh vyrishennya [Students' health, problems and solutions]. *In Medsestrynstvo, 1,* 24–27 [in Ukrainian].
2. Namazi, A. (2015). The correlation between general health, emotional intelligence and academic achievement together on midwifery students. *In J Clin Nurs Midwifery, 4,* 20–8.
3. Yeremenko, N. (2019). Suchasni pidkhody do formuvannya kul'tury zdorov'ya studentiv v protsesi fizychnoho vykhovannya [Modern approaches to the formation of student health culture in the process of physical education]. *In Fizychna kul'tura, sport ta zdorov'ya natsiyi: zb. nauk. Prats', 7 (26),* 57–63 [in Ukrainian].
4. Iarmak, O. (2015). Analiz zakhvoriuvanosti studentskoi molodi Bilotserkivskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu [Analysis of the incidence of student youth of Bila Tserkva National Agrarian University]. *In Fizychne vykhovann iai sport, 18,* 56–59 [in Ukrainian].
5. Sorokolit, N. (2019). Monitorynh stanu zdorov'ya studentiv I–II kursiv [Monitoring the health of first- and second-year students]. *In Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoyi kul'tury (fizychna kul'tura i sport),* 533–538 [in Ukrainian].
6. Futornyi, S. (2013). Kharakterystyka stanu zdorovia studentiv vyshchykh navchalnykh zakladiv [Characteristics of the state of health of students of higher educational institutions]. *In Teoriia i metodyka fizychnoho vykhovannia i sportu, 2,* 99–105 [in Ukrainian].
7. Maksymova, K. (2017). Monitorynh stanu somatychnoho zdorovia studentok i kursiv vyshchykh navchalnykh zakladiv m. Kharkova [Monitoring the state of physical health of students and courses of

higher educational institutions in Kharkiv]. *In Mizhnarodnyi naukovyi zhurnal «Internauka», 7 (29),* 30–34 [in Ukrainian].
8. Kuidina, T. (2015). Monitorynh fizychnoho ta psykhichnoho zdorovia studentiv pershoho kursu klasychnoho universytetu [Monitoring the physical and mental health of first-year students of the classical university]. *In Mizhnarodni konferentsii: Bezpeka liudyny u suchasnykh umovakh No − NTU «KhPI»,* 147–150 [in Ukrainian].
9. Tovkun, L. (2017). Otsinka rivnya somatychnoho zdorov'ya studentiv Pereyaslav-Khmel'nytskoho derzhavnoho pedahohichnoho universytetu imeni Hryhoriya Skovorody [Assessment of the level of somatic health of students of Pereyaslav-Khmelnytsky State Pedagogical University named after Hryhoriy Skovoroda.]. *In Molodyy vchenyy, 9.1 (49.1),* 167–170 [in Ukrainian].
10. Kawyannejad, R., Mirzaei, M., Valinejadi, A. (2019). [General health of students of medical sciences and its relation to sleep quality, cell phone overuse, social networks and internet addiction]. *In BioPsychoSocial Med,* 13. DOI: 10.1186/s13030-019-0150-7
11. Gomez-Pinilla, F. (2008). [The influences of diet and exercise on mental health through hormesis]. *In Ageing Research Reviews, 7, 1,* 49–62.
12. Cockerham, W. (2006). [Psychological distress, gender, and health lifestyles in Belarus, Kazakhstan, Russia, and Ukraine]. *In Social Science & Medicine, 63, 11,* 2381–2394.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

Резніченко О. Г., Гріднєва С. В., Мартиненко М. В.

Резюме. Проблема здоров'я студентів набула великого значення в останні десятиріччя та залишається невирішеною в сучасних умовах. В статті наведені дані дослідження гострої захворюваності студентів вищих навчальних закладів, її частоти та структури, проаналізовано статеві особливості та стан резистентності їх організму. Виділені пріоритетні групи захворювань, їх специфіка та відмінності. За результатами дослідження виявлено стан адаптації організму студентів на першому курсі. У той же час виявлено ознаки напруги і поломки цих механізмів, зниження опірності організму може бути обумовлено, перш за все, раптовими змінами в звичному середовищі учнів, порушенням харчування і режиму праці та відпочинку, наявністю великої кількості студентів, які мають шкідливі звички, постійним збільшенням навчального та інформаційного навантаження в сучасних умовах. Тільки 18,46 ± 1,16 % студентів медичних вузів і ще менше студентів технічних вузів 7,81 ± 0,63 % мають задовільні показники опірності організму, що свідчить про можливу невідповідність між впливом комплексу освітніх і зовнішніх чинників на адаптаційні можливості організму студентів. У структурі гострої захворюваності переважають респіраторні захворювання в обох досліджуваних групах (ХНМУ − 80,16 ± 2,58 %, ХНУРЕ − 80,37 ± 2,61 %). Також досить велику роль зіграли захворювання органів травлення та сечостатевої системи. У студентів технічного університету показники опірності організму були гірше, ніж у студентів медичного університету. Також було виявлено, що у юнаків була нижча опірність організму в порівнянні з дівчатами у всіх досліджених групах. Надалі все це буде мати негативні соціально-економічні наслідки для країни в цілому.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: студенти, вищі навчальні заклади, гостра захворюваність, резистентність організму

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Резніченко Олександр Георгійович, к.мед.н., доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: a.reznichenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8189-7048

Гриднєва Світлана Вікторівна, к.мед.н., доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: svetagridneva22@gmail.com; s.gridneva@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7498-9574

Мартиненко Максим Вікторович, асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: maksim200282@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2894-4348

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Резниченко А. Г., Гриднева С. В., Мартыненко М. В.

Резюме. Проблема здоровья студентов приобрела большое значение в последние десятилетия и остается нерешенной в современных условиях. В статье приведены данные исследования острой заболеваемости студентов высших учебных заведений, ее частоты и структуры, проанализированы половые особенности и состояние резистентности их организма. Выделены приоритетные группы заболеваний, их специфика и отличия. По результатам исследования выявлено состояние адаптации организма студентов на первом курсе. В то же время выявлены признаки напряжения и поломки этих механизмов, снижение сопротивляемости организма может быть обусловлено, прежде всего, внезапными изменениями в привычной среде учащихся, нарушением питания, режима труда и отдыха, наличием большого количества студентов, имеющих вредные привычки, постоянным увеличением учебной и информационной нагрузки в современных условиях. Только 18,46 ± 1,16 % студентов медицинских вузов и еще меньше учащихся технических вузов 7,81 ± 0,63 % имеют удовлетворительные показатели сопротивляемости организма, что свидетельствует о возможном несоответствии между воздействием комплекса образовательных и внешних факторов на адаптационные возможности организма студентов. В структуре острой заболеваемости преобладают респираторные заболевания в обеих исследуемых группах (ХНМУ − 80,16 ± 2,58 %, ХНУРЭ − 80,37 ± 2,61 %). Также довольно большую роль сыграли заболевания органов пищеварения и мочеполовой системы. У студентов технического университета показатели сопротивляемости организма были хуже, чем у студентов медицинского университета. Также было обнаружено, что у юношей была более низкая сопротивляемость организма по сравнению с девушками во всех исследованных группах. В дальнейшем все это будет иметь негативные социально-экономические последствия для страны в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: студенты, высшие учебные заведения, острая заболеваемость, резистентность организма

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Резниченко Александр Георгиевич, к.мед.н., доцент кафедры общей практики – семейной медицины медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: a.reznichenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8189-7048

Гриднева Светлана Викторовна, к.мед.н., доцент кафедры общей практики – семейной медицины медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: svetagridneva22@gmail.com, s.gridneva@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7498-9574

Мартыненко Максим Викторович, асистент кафедры общей практики – семейной медицины медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: maksim200282@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2894-4348

UDC 616.345:612.014.464:616.155.194 *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-09*

СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО ОБМЕНА В КИШЕЧНИКЕ В УСЛОВИЯХ НОРМОВОЛЕМИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Ротарь А. В., Сидорчук Р. И., Ротарь В. И., Райляну С. И., Грамма А. В.

Актуальность. Нарушения доставки кислорода является одним из основных факторов развития кишечной дисфункции и бактериальной транслокации, однако критические уровни анемии и возможности ее снижения остаются невыясненными.

Цель. Изучить изменения системного, а также мезентериального кислородного обмена в условиях нормоволемической анемии различной степени тяжести.

Материалы и методы. В эксперименте на 60 белых крысах под общим наркозом кетамином 50 мг/кг проводили поэтапное донорство крови и ее нормоволемическое восполнение раствором гидроксиэтилкрохмала, постепенно снижая гематокрит до 0,30, 0,25 и 0,20 л/л. Измеряли артериальное, смешанное венозное и брыжеечное венозное PO_2, PCO_2 и pH. Системную и кишечную доставку и потребление кислорода (DO_2 и VO_2) рассчитывали по стандартным уравнениям. Содержание молочной кислоты в тканях кишечника дополнительно определяли для оценки степени активности местного анаэробного обмена.

Результаты. При легкой анемии снижение CaO_2 на треть от исходного уровня практически не влияло на системный и регионарный DO_2 в ткани. Компенсация дефицита кислорода при гематокрите 0,30 л/л осуществлялась путем повышения сердечного выброса. При умеренной анемии концентрация гемоглобина и CaO_2 снижалась вдвое, изменения в системной DO_2 приводили к снижению Ca-vO_2 на 32,1 % ($p < 0,05$). Физиологическая адаптация проводилась за счет увеличения O_2ER тканями и была эффективной. У экспериментальных животных с тяжелой анемией (Hb 58,8 ± 2,4 г/л) CaO_2 снизился в 2,5 раза, что привело к возникновению гипоксии тканей. Концентрация молочной кислоты в тканях кишечника увеличилась на 36,1 % ($p = 0,05$), дефицит буферных оснований до – 8,2 ± 1,7 ($p = 0,05$).

Выводы. При тяжелой анемии развивается гипоксия кишечных тканей, что сопровождается повышением локальных уровней молочной кислоты и дефицитом основных буферов с развитием субкомпенсированного метаболического ацидоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, транспорт кислорода, кислотно-щелочное состояние, кишечник

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ротарь Александр Васильевич, д.мед.н., доцент кафедры общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, Черновцы, Украина, 58001, e-mail: oleksandr.rotar@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9434-0377

Сидорчук Руслан Игоревич, д.мед.н., профессор кафедры общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, Черновцы, Украина, 58001, e-mail: rsydorchuk@ukr.net, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3603-3432

Ротарь Василий Иванович, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, Черновцы, Украина, 58001, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3467-0024

Райляну Светлана Ильевна, ассистент кафедры кафедры общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, Черновцы, Украина, 58001, e-mail: aroh@ua.fm, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-3108

Грамма Александр Васильевич, соискатель кафедры общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, Черновцы, Украина, 58001, e-mail: gramma.oleksandr@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3563-5458

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия тканей кишечника – один из основных факторов развития кишечной дисфункции, бактериальной транслокации и полиорганной недостаточности [1–3]. Традиционно кислородный статус организма определяют по показателям системной доставки O_2 (DO_2) и его использование (VO_2) тканями. Для расчета используют показатель артериовенозной разницы по O_2, который фактически является разницей в содержании O_2 в артериальной и смешанной венозной крови, которую забирают из

© Ротарь А. В., Сидорчук Р. И., Ротарь В. И., Райляну С. И., Грамма А. В., 2020

подключичной вены, и составляет 45–50 мл на 1 л крови [4–5]. Артериовенозная разница по O_2 в кишечнике не установлена и поэтому показатели системной DO_2 не позволяют адекватно оценивать региональное обеспечения O_2 тканей при критических состояниях.

Целью исследования являлось изучение в экспериментальном исследовании регионального кислородного обеспечения кишечника в условиях нормоволемической анемии разной степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте на 60 белых крысах массой 150–200 г. моделировали нормоволемическую анемию методом гемодилюции. Под внутрибрюшной анестезией 5 % раствором кетамина (50 мг/кг) производили катетеризацию бедренной артерии и яремной вены. Производили лапаротомию, выводили петлю тонкой кишки и на расстоянии 5 см от илеоцекального угла катетеризировали верхнюю мезентериальную вену. Для предупреждения изменений объёма циркулирующей крови (ОЦК) перед выполнением лапаротомии всем животным внутривенно вводили изотонический раствор хлорида натрия в количестве 10 мл/кг. Моделировали три степени тяжести анемии: легкую – снижение гематокрита (Ht) до 0,30 л/л, среднюю – до 0,25 л/л и тяжелую – до 0,20 л/л. Для обеспечения нормоволемии эксфузируемую кровь замещали 6 % раствором гидроксиетилкрохмала (ГЕК) молекулярной массой 200000 Да («Berlin-Chemi») в соотношении 1:1,2 [5]. Кровь забирали из бедренной артерии и одновременно производили инфузию ГЕК в соответствующей дозе в яремную вену, при этом одномоментно эксфузировали не более 5 % ОЦК. До начала и на каждом этапе эксфузии крови определяли напряжение кислорода в артериальной (PaO_2), смешанной венозной (PvO_2) и крови брыжеечной вены ($PvmO_2$), насыщение гемоглобина кислородом артериальной (SaO_2), смешанной венозной (SvO_2) и крови из брыжеечной вены ($SvmO_2$) и кислотно-основное состояние (КОС) микрометодом Аструп на аппарате ABL-5 фирмы «Радиометр» (Дания). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали с помощью ветеринарного пульсоксиметра 8600 V («Nonin», США). Концентрацию молочной кислоты (МК) в тканях тонкой кишки измеряли с использованием наборов фирмы «Ольвекс». При проведении исследований придерживались требований Хельсинской декларации о проведении исследований на животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных табл. 1 следует, что у экспериментальных животных контрольной группы разница в объемном содержании O_2 в артериальной и венозной крови брыжеечной вены ($Ca\text{-}vmO_2$) составляла $45{,}2 \pm 2{,}9$ мл и была на 17,6 % выше системной. Уменьшение кислородной емкости артериальной крови (CaO_2) на 34 % при анемии легкой степени существенно не влияло на DO_2 тканям: показатели $Ca\text{-}vO_2$ и $Ca\text{-}vmO_2$, которые отражают, соответственно, системное использование O_2 тканями (VO_2) и региональное использования O_2 (VmO_2) тканями кишечника, практически не отличались от контрольной группы, без изменений сохранялась концентрация ионов водорода (pH) в брыжеечной и смешанной венозной крови и концентрация МК в тканях кишки. Компенсация кислородного дефицита на системном уровне при Ht 0,30 л/л, по данным [5], осуществляется только путем повышения сердечного выброса (СВ) за счет уменьшения вязкости крови. При анемии легкой степени, по данным нашего исследования (табл. 1) повышалась недостоверно и экстракция O_2 (O_2ERm) тканями кишечника до $30{,}5 \pm 2{,}4$ % (контроль – $24{,}5 \pm 3{,}5$ %, $p > 0{,}05$). При умеренной анемии (средней степени тяжести) CaO_2 составляла только 50 % ($p < 0{,}001$) показателя контрольной группы. Физиологическая адаптация к дефициту O_2 осуществлялась путем повышения ЧСС на 17,7 % ($p > 0{,}05$), экстракции O_2 тканями O_2ER на 33,6 % ($p > 0{,}05$) и O_2ERm, соответственно, на 45,08 % ($p < 0{,}05$, табл. 1). Благодаря повышенной экстракции O_2 тканями кишечника концентрация МК в тканях кишечника и концентрация ионов H^+ в крови брыжеечной вены повышались недостоверно.

Таблица 1

Кислородный обмен у белых крыс при разной степени анемии

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Степень анемии		
		легкая (n = 15)	умеренная (n = 15)	тяжёлая (n = 15)
Ht, л/л	0,48 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,25 ± 0,019	0,20 ± 0,016
Гб, г/л	144,5 ± 2,2	94 ± 3,4	72,6 ± 3,8	58,8 ± 2,4
PaO_2, мм рт ст	94,8 ± 2,3	95,6 ± 1,6	91,4 ± 1,4	90,2 ± 2,2
PvO_2, мм рт ст	47,4 ± 1,2	44,6 ± 1,8	42,4 ± 3,0	39,1 ± 1,9*
SaO_2, %	96,7 ± 3,8	95,0 ± 5,4	97,0 ± 4,0	95,5 ± 3,5
SvO_2, %	81,2 ± 3,8	74,3 ± 4,2	70,8 ± 3,2	62,0 ± 4,6*
O_2ER, %	20,75 ± 3,2	26,6 ± 4,0	27,8 ± 2,4	33,1 ± 2,6*
CaO_2, мл/л	185,5 ± 4,8	122,8 ± 5,6	97,1 ± 5,6	77,3 ± 4,7
Ca-vO_2, мл/л	38,2 ± 2,2	32,7 ± 1,9	27,0 ± 1,8	25,6 ± 2,8*
$PvmO_2$, мм рт ст	47,4 ± 1,2	44,6 ± 1,8	40,6 ± 3,0	32,4 ± 1,9*
$SvmO_2$, %	81, ± 3,8	74,3 ± 4,2	65,8 ± 3,2*	58,0 ± 4,6*
O_2Erm, %	24,2 ± 3,2	30,5 ± 4,0	35,8 ± 2,4*	37,8 ± 2,6*
Ca-vmO_2, мл/л	45,2 ± 2,2	36,7 ± 1,9	34,4 ± 1,8*	29,5 ± 3,8*
pH, ед.	7,39 ± 0,018	7,32 ± 0,019	7,30 ± 0,016	7,28 ± 0,02
PHm, ед	7,38 ± 0,02	7,32 ± 0,017	7,30 ± 0,019	7,26 ± 0,02
BE, ммоль/л	+0,45 ± 0,8	-2,2 ± 1,4	-3,6 ± 1,8	-6,4 ± 1,2
BEm, ммоль/л	+1,2 ± 0,96	-1,4 ± 0,92	-4,2 ± 0,88	-8,2 ± 1,7
PCO_2, мм рт ст	45,3 ± 2,0	43,2 ± 1,9	42,0 ± 2,1	40,3 ± 2,4
МК, мкмоль/г	4,24 ± 0,26	4,15 ± 0,42	4,98 ± 0,29	5,86 ± 0,36

*-$p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

У экпериментальных животных с анемией тяжелой степени уменьшение CaO_2 в 2,4 раза сопровождалось существенными изменениями в кислородном обеспечении тканей кишки, несмотря на компенсаторное увеличение O_2ER на 58,6 % ($p < 0,01$), O_2ERm на 65 % ($p < 0,01$) и повышение ЧСС с 237 ± 3,1 до 356 ± 7,1 ударов в минуту ($p < 0,01$). В венозной крови кишечника отмечалось достоверное снижение уровня сатурации ($SvmO_2$) до 58,0 ±4,2% ($p < 0,05$) и напряжение O_2 ($PvmO_2$) − до 32,4 ± 3,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$), что по данным свидетельствует о развитии гипоксии тканей. Следует отметить, что при средних показателях Ht 0,20 ± 0,016 л/л и Гб 58,8 ± 2,4 г/л Ca-vmO_2 составляла только 65,26 % ($p < 0,05$), а Ca-vO_2 – 67 % ($p<0,05$) соответствующего показателя контрольной группы. При дефиците O_2 активировался анаэробный метаболизм, в тканях кишки повышалась концентрация молочной кислоты (МК) до 5,86±0,36 мкмоль/г (контроль 4,24 ± 0,266 мкмоль/г, $p < 0,05$) и венозной крови на 36,1 %. В смешанной и мезентериальной венозной крови отмечали достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации ионов H^+ (снижение pH) и увеличения дефицита буферных оснований (табл. 1), что свидетельствует о развитии лактатацидоза как результат недостаточного кислородного обеспечения кишечника.

ВЫВОДЫ

У животных с анемией легкой и средней степени тяжести уменьшения DO_2 компенсируется повышением экстракции O_2 из крови мезентериальных сосудов.

При Гб ниже 60 г/л нарушается аэробный метаболизм в тканях кишечника, повышается уровень МК и недоокисленных продуктов в крови брыжеечной вены с развитием субкомпенсированного метаболического ацидоза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перспективным направлением является изучение возможностей использования медикаментозных средств для улучшения доставки кислорода в ткани слизистой оболочки кишечника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muenchau S., Deutsch R., de Castro I. et al. Hypoxic Environment Promotes Barrier Formation in Human Intestinal Epithelial Cells Through Regulation of MicroRna 320a Expression. *Mol. Cell. Biol. 2019.* Vol. 39. P. 553–558. DOI: 10.1128/MCB.00553-18
2. Wells J., Brummer R., Derrien M. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2016. Vol. 312. P. G171–G193. DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2015
3. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. / Rotar O., Khomiak I., Rotar V. et al. Med.-Surg. J. – Revista Med.-Chir. 2018. Vol. 122. P. 759 – 765. https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/1593
4. Effects of dobutamine on intestinal microvascular blood flow heterogeneity and O2 extraction during septic shock. / Ospina-Tascón G., García Marin A., Echeverri G. et al. J. Appl. Physiol. 2017. Vol. 122. P. 1406–1417. DOI: 10.1152/japplphysiol.00886.2016
5. Experimental assessment of oxygen homeostasis during acute hemodilution: the integrated role of hemoglobin concentration and blood pressure. / Kei, T., Mistry, N., Tsui, A.K.Y. et al. *Intensive care medicine experimental* Vol. 5. P. 12–17. DOI: 10.1186/s40635-017-0125-6
6. Kobayashi M., Ko M., Irinoda T. Clinical usefulness of continuous central venous oxygen saturation measurement for postoperative management of patients following transthoracic esophagectomy for carcinoma. *Esophagus.* 2011. Vol. 8. P. 53–58. DOI: 10.1007/s10388-011-0260-1
7. Bloos F., Reinhart K. Venous oximetry. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine* / eds. M. Pinsky, L. Brochard, G. Hedenstierna, M. Antonelli. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. P. 49–64.

REFERENCES

1. Muenchau, S., Deutsch, R., de Castro, I. J., Hielscher, T., Heber, N., Niesler, B., Lusic, M., Stanifer, M. L., & Boulant, S. (2019). Hypoxic Environment Promotes Barrier Formation in Human Intestinal Epithelial Cells through Regulation of MicroRNA 320a Expression. *Molecular and cellular biology*, *39* (14), e00553-18. DOI: 10.1128/MCB.00553-18
2. Wells, J. M., Brummer, R. J., Derrien, M., MacDonald, T. T., Troost, F., Cani, P. D., Theodorou, V., Dekker, J., Méheust, A., de Vos, W. M., Mercenier, A., Nauta, A., & Garcia-Rodenas, C. L. (2017). Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *312* (3), G171–G193. DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2015
3. Rotar, O., Khomiak, I., Rotar, V., Khomiak, A., Shafraniuk, V., & Poliansky O. (2018). Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Med.-Surg. J. – Revista Med.-Chir, 122*(4), 759–765. https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/1593
4. Ospina-Tascón, G. A., García Marin, A. F., Echeverri, G. J., Bermudez, W. F., Madriñán-Navia, H., Valencia, J. D., Quiñones, E., Rodríguez, F., Marulanda, A., Arango-Dávila, C. A., Bruhn, A., Hernández, G., & De Backer, D. (2017). Effects of dobutamine on intestinal microvascular blood flow heterogeneity and O_2 extraction during septic shock. *Journal of applied physiology*, *122* (6), 1406–1417. DOI: 10.1152/japplphysiol.00886.2016
5. Kei, T., Mistry, N., Tsui, A., Liu, E., Rogers, S., Doctor, A., Wilson, D. F., Desjardins, J. F., Connelly, K., Mazer, C. D., & Hare, G. (2017). Experimental assessment of oxygen homeostasis during acute hemodilution: the integrated role of hemoglobin concentration and blood pressure. *Intensive care medicine experimental*, *5* (1), 12–21. DOI: 10.1186/s40635-017-0125-6
6. Kobayashi, M., Ko, M., Irinoda, T. (2011). Clinical usefulness of continuous central venous oxygen saturation measurement for postoperative management of patients following transthoracic esophagectomy for carcinoma. *Esophagus*, *8* (1). 53–58. DOI: 10.1007/s10388-011-0260-1
7. Bloos, F., Reinhart, K. (2012). Venous oximetry. In M. Pinsky, L. Brochard, G. Hedenstierna & M. Antonelli (Eds.), *Applied Physiology in Intensive Care Medicine (pp. 49–64).* Berlin, Heidelberg, Springer.

СТАН КИСНЕВОГО ОБМІНУ В КИШЕЧНИКУ В УМОВАХ НОРМОВОЛЕМІЧНОЇ АНЕМІЇ

Ротар О. В., Сидорчук Р. І., Ротар В. І., Райляну С. І. Грама О. В.

Актуальність. Порушення доставки кисню є одним з основних факторів розвитку кишкової дисфункції і бактеріальної транслокації, однак критичні рівні анемії і можливості її зниження залишаються нез'ясованими.

Мета. Вивчити зміни системного, а також мезентеріального кисневого обміну в умовах нормоволемічної анемії різного ступеня тяжкості.

Матеріал і методи. В експерименті на 60 білих щурах під загальним наркозом кетаміном 50 мг/кг проводили поетапну ексфузію крові та її нормоволемічного заміщення розчином гідроксіетілкрохмала, поступово знижуючи гематокрит до 0,30, 0,25 і 0,20 л/л. Вимірювали артеріальний, змішаний венозний і мезентеріальний венозний PO_2, PCO_2 і pH. Системну і кишкову доставку і споживання кисню (DO_2 і VO_2) розраховували за стандартними рівнянням. Вміст молочної кислоти в тканинах кишечнику додатково визначали для оцінки ступеня активності місцевого анаеробного обміну.

Результати. При легкій анемії зниження CaO_2 на третину від вихідного рівня практично не впливало на системну і регіонарну DO_2 в тканини. Компенсація дефіциту кисню при гематокрит 0,30 л/л здійснювалася шляхом підвищення серцевого викиду. При помірній анемії концентрація гемоглобіну і CaO_2 знижувалася вдвічі, зміни в системній DO_2 призводили до зниження Ca-vO_2 на 32,1 % ($p < 0,05$). Фізіологічна адаптація проводилася за рахунок збільшення O_2ER тканинами і була ефективною. У експериментальних тварин з тяжкою анемією (Hb 58,8 ± 2,4 г/л) CaO_2 знизився в 2,5 рази, що призвело до виникнення гіпоксії тканин. Концентрація молочної кислоти в тканинах кишечника збільшилася на 36,1 % ($p = 0,05$), дефіцит буферних основ до -8,2 ± 1,7 ($p = 0,05$).

Висновки. При важкій анемії виникає гіпоксія кишкових тканин, що супроводжується підвищенням локальних рівнів молочної кислоти і дефіцитом буферних основ із розвитком субкомпенсованого метаболічного ацидозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: анемія, транспорт кисню, кислотно-лужний стан, кишечник

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Ротар Олександр Васильович, д.мед.н., доцент кафедри загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, Чернівці, Україна, 58001, e-mail: oleksandr.rotar@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-9434-0377

Сидорчук Руслан Ігорович, д.мед.н., професор кафедри загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, Чернівці, Україна, 58001. e-mail: rsydorchuk@ukr.net, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3603-3432

Ротар Василь Іванович, доцент кафедри анестезіології та реаніматології, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна, 58001 e-mail: vas.iv.rotar@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3467-0024

Райляну Світлана Іллівна, асистент кафедри загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, Чернівці, Україна, 58001. e-mail: aroh@ua.fm, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0001-7367-3108

Грама Олександр Васильович, здобувач кафедри загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, Чернівці, Україна, 58001. e-mail: gramma.oleksandr@gmail.com, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3563-5458

INTESTINAL OXYGEN EXCHANGE AT CONDITION OF ANEMIA

Rotar O., Sydorchuk R., Rotar V., Railianu S., Hrama O.

Relevance. Although disorders of oxygen delivery is one of the main factors in the development of intestinal dysfunction and bacterial translocation, the critical level of anemia and possibilities of it lowering remain unclear.

Aim. To study changes of the system as well as the regional mesenterial oxygen exchange in conditions of normovolemic anemia of different severity.

Material and methods. In experiment on 60 white rats under the general anaesthesia by ketamine 50 mg/kg stage-by-stage blood donation and it normovolemic replacement by hydroxyethyl starch were performed, gradually reducing haematocrit to 0,30, 0,25 and 0,20 l/l. Arterial, mixed venous, and mesenteric venous PO_2, PCO_2, and pH were measured. Systemic and intestinal oxygen transports and consumptions (DO_2 and VO_2) were calculated by standard equations. The content of lactic acid in the intestinal tissues is additionally determined to assess the degree of activity of local anaerobic metabolism.

Results. At mild anemia reduction CaO_2 by third of initial size essentially did not influence on system and regional DO_2 to tissues. Compensation of oxygen deficiency at haematocrit 0,30 л/л was carried out by rising

of a cardiac index due to reduction of viscosity of blood. At moderated anemia concentration hemoglobin and CaO_2 decreased twice, changes in system DO_2 to tissues led to reduction of Ca-vO_2 by 32,1 % ($p < 0,05$). Physiological adaptation was carried out through the increasing of O_2ER by tissues and was effective. In experimental animals with severe degree of anemia (Hb 58,8 ± 2,4 g/l) CaO_2 decreased in 2,5 times what led to occurrence of haemic hypoxia according to level of gases contents of blood. The concentration of lactic acid in intestinal tissues increased on 36.1 % ($p = 0.05$), deficiency of buffer bases till -8,2 ± 1,7 ($p = 0.05$).

Conclusions. In case of severe anaemia, hypoxia of the intestinal tissues develops, which is accompanied by an increase in the local levels of lactic acid and deficiency of base buffers with the development of subcompensated metabolic acidosis

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: anaemia, oxygen transport, acid-base balance, intestine

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Rotar Oleksandr, MD, Associate Professor of Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58001, e-mail: oleksandr.rotar@gmail.com, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9434-0377

Sydorchuk Ruslan, MD, Professor of Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58001, e-mail: rsydorchuk@ukr.net, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3603-3432

Rotar Vasyl, MD, PhD, Associate Professor of Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58001, e-mail: vas.iv.rotar@gmail.com, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3467-0024

Railianu Svitlana, MD, Assistant of Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58001,e-mail: aroh@ua.fm, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7367-3108

Hrama Oleksandr, PhD student of Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58001, e-mail: gramma.oleksandr@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3563-5458

UDC 612.65-053.2:616.12-008 *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-10*

EXERCISE TOLERANCE AND PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH MOST COMMON CARDIOVASCULAR DISEASES

Shtrakh K., Rak L., Shevchenko N., Odigbo Shalom

Summary: The cardiovascular system is actively involved in the adaptive reactions of the body. The deterioration of adaptive processes decreases the functional capabilities of the heart. Arterial hypertension is often known as the main cause of fatal cardiovascular events in adults. The aim of our study was to determine the adaptive capabilities of the cardiovascular system of adolescents with non-inflammatory cardiomyopathies depending on physical activity's level. There were examined 92 patients with arterial hypertension and connective tissue dysplasia, the mean age was 15,4 ± 1,33 years. In order to study tolerance to the minimum physical activity and its influence on the state of the cardiovascular system in children, the Ruffier test was conducted. The vegetative reactions of central nervous system were performed by the orthostatic test. The functional state of the myocardium was assessed according to the results of the ultrasonic Doppler study of the heart. As a result of the study, it was found that in connective tissue dysplasia and arterial hypertension adaptation mechanisms were affected, accompanied by a weakening of cardiac functional capabilities. This happens against the background of a decrease in the functioning of the left ventricle. These changes are accompanied by hyperactivation of the autonomic nervous system in patients in the studied groups. The physical activity and physical development of children affect the adaptive capabilities of a growing organism. This is due to the fact that the children in group with AH and CTD were less physically active than children without myocardial pathology. Adolescents who showed the reduced results of Ruffier's test and had regular sports sections need change of a mode of training and further inspection.

KEY WORDS: cardiovascular system, adaptation, physical activity, exercise tolerance, adolescents

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Kateryna Shtrakh, assistant of the department of pediatric № 2, V. N.Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: shtrah@karazin.ua, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-3563-0371

Larysa Rak, head of the Pediatric department of SI «Institute for children and adolescents health care of the NAMS of Ukraine», 52 a, Yuvileinyi Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153; professor of the pediatric department, V. N.Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq. Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: larisarakdoct@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9955-2638

Natalia Shevchenko, head of the pediatric department № 2, V. N.Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; MD, leading research worker of Cardiorheumatology department of SI «Institute for children and adolescents health care of the NAMS of Ukraine», 61153, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4407-6050

Shalom Odigbo, student of 6 th course of medical faculty; V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: kwinshally8167@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4314-312X

INTRODUCTION

Recent findings have suggested that physical inactivity worsens the general health status of children and adolescents affected by several diseases. The cardiovascular system is involved in all the adaptive reactions of the body and a decrease in functional capabilities worsens the person's adaptation to activities and stress [1]. Adaptation to physical activity implies the development of functional changes of cardiovascular system. Exercise tolerance is the ability to perform exercise at the normally expected level, and a decreased tolerance is one of the first signs of an inadequate response of the oxygen transport systems, especially the cardiovascular [2].

Among the medical problems of the cardiovascular system, the leading place is occupied by arterial hypertension and atherosclerosis, which are the main causes of mortality in the modern population [3, 4]. However, current studies indicate that the atherosclerotic process starts to develop in childhood. Arterial hypertension (AH) is a fatal problem caused by widespread prevalence and a high risk of vascular complications. Multiple risk factors contributing to CVD include

© Shtrakh K., Rak L., Shevchenko N., Odigbo Shalom, 2020

obesity, high blood pressure, diabetes, aging, male sex, metabolic syndrome, and physical inactivity [5]. Lifestyle modifications are advocated for the prevention, treatment, and control of hypertension, with exercise being an integral component. Arrhythmias – is pathology in children could be triggered or exacerbated by exercise due to catecholamine release, increase in cardiac output, and electrolyte imbalance. Non-differentiated connective tissue dysplasia (CTD) is manifested most commonly with small abnormalities of heart development (SAHD) – abnormal chords of the ventricles, which have ectopic attachment, associated with mitral valve prolapse, development of myocardial ischemia [5, 6]. The presence of this pathology can lead to impaired contractile and pumping function of the heart, and therefore lead to maladaptation of the cardiovascular system.

There have been many studies in the direction of clarifying the ways of development of dysfunction and myocardial pathology, introducing new methods of research [7, 8, 9]. These children are characterized by the discoordination of the autonomic regulation of respiratory and cardiovascular systems, a violation of the psycho-emotional status [10, 11].

Most children lead a hypodynamic lifestyle [12, 13]. This is negatively affects the activity of the cardiovascular and nervous systems. Therefore, at a young age, it is necessary to study the relationship between physical activity and the reactions of the cardiovascular and autonomic nervous systems of children and adolescents in order to study the adaptive capabilities of the body.

The results of studies suggest that short-term exercise does not appear to reduce resting systolic and diastolic blood pressure in children and adolescents [14, 15, 16].

Significant frequency of various heart rhythm disorders, SAHD, AH which are also associated with many cases of sudden cardiac death in young people and children, myocardial dysfunction, immunological changes [17, 18].

Therefore, it was necessary to study exercise tolerance as one of the components of the adaptive capacity of children with heart disease.

The aim of the study was to determine the adaptive capabilities of the cardiovascular system of adolescents with non-inflammatory cardiomyopathies depending on physical activity's level.

MATERIALS AND METHODS

There were examined 92 patients with non-inflammatory myocardial diseases aged 13 to 18 years: 44 patients (18,2 % of girls and 81,8 % of boys) with diagnosed AH I and II degree-first group; 48 children (26,7 % of girls and 73,3 % of boys) with signs of CTD – second group. There are 23 persons had cardiac arrhythmias in this groups. The control group included 20 practically healthy adolescents (6 girls and 14 boys) with the average age 15,4 ± 1,33 years.

The physical development of adolescents was assessed. Anthropometry was performed with the calculation of body mass index (BMI) [15]. The objective status was evaluated. The James-Edward Ruffier test was conducted to evaluate the functional status of the cardiovascular system. The Ruffier Squat Test is a simple cardiovascular endurance test which involves measuring heart rate before and after performing 30 squats in 45 seconds [16, 19, 20]. Patients were tested with the orthostatic test. Physical activity was assessed in accordance with the International Physical Activitiy Questionnaire (IPAQ) [21, 22, 23]. An ultrasound examination was used to study the structure and function of the heart in the «M» and «B» modes, as well as in the constant-wave and color scanning mode with a 5 MHz convex sensor on the device digital ultrasound diagnostic system SA8000 Live (firm «Medison», Korea) according to the standard method recommended by the Ultrasound Diagnostic Association. Indicators such as diameter of aortic root (AR), left ventricular ejection fraction (EF), left ventricular stroke volume (SV), left ventricle minute volume (MV), left atrium (LA), right ventricle (RV) sizes, myocardial mass of the left ventricle (MM_{LV}), posterior wall of the left ventricle relative thickness ($RTPW_{LV}$), thickness of the interventricular septum (IVST), total peripheral resistance (TPR) were analyzed. All studies were conducted 2–3 days after hospitalization, under free regime, before treatment began. The collected data were stored in a database (Microsoft Excel 2003) and mean, standard deviation (SD), and correlation coefficient were calculated by using SPSS 17 to establish significance between the groups. The results were seen at 5 % level of significance and *P* value < 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Children in the group with AH made complaints in 90,1 % cases, with CTD – in 84,0 %. In both groups the most common complaints were cephalgia, cardialgia, fatigue and weakness. In 2,3 % of patients with CTD palpitations were increased after exercises, in 1,0 %, syncope were observed. All children in the control group did not make any complaints about their health.

The excessive body weight (BMI ranges from 23,5 to 27,5 kg / m^2) was found at 32,0 % of patients with AH. There was insufficient body weight in single cases. All children with CTD had a BMI within normal range (average BMI was 19,1 ± 5,2 kg / m^2). Children in the control group had normal data (19,9 % ± 0,4 kg / m^2) and underweight (16,6%±0,6 kg / m^2).

The average of systolic blood pressure in children with AH was 127,6 ± 3,6 mm. Hg. art., diastolic – 69,6 ± 1,9 mm. Hg. art., the limitation of arterial hypertension – up to 1 year. Therefore, in group with CTD those averages were 107,7 ± 2,3 mm. Hg. art. and 60,8 ± 1,2 mm Hg art. In control group the systolic blood pressure was 109,3 ± 3,7 mm. Hg. art., diastolic – 60,8 ± 1,6 mm. Hg. art. In group with AH the averages of blood pressure were significantly higher ($p < 0,05$).

ECG data showed the presence of sinus arrhythmias in 30,7 % of patients with AH and 47,0 % patients of the second group. There were tachyarrhythmia and bradyarrhythmia in equal parts. In 26,6 % of patients with CTD defined the violation of repolarization. The results of ECG in all groups were clinically insignificant for comparison.

Ultrasound examination showed that the size of the heart chambers in adolescents with AH with reduced and normal exercise tolerance did not differ significantly. Only the myocardial mass of the left ventricle in children with normal exercise tolerance was higher than the index of children with reduced tolerance (109 ± 3,5 against to 86,7 ± 2,3; $p < 0,01$). The pumping function of the heart (stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction) was not different. Adolescents with AH and excess body weight had larger SV (94,9 ± 10, 1 ml; $p < 0,08$) and higher minute blood volume (6,2 ± 0.5 ml; $p < 0,01$). In both groups, the objective status was satisfactory.

Only the diameter of left atrium in children with CTD and reduced exercise tolerance signifycantly was less that of children with normal tolerance ($p < 0,01$). Indicators of the pumping function of the heart (stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction (EF_{LV})) did not differ.

When assessing the morphometric and hemodynamic characteristics of the heart, it can be noted that the dimensions of the right ventricle, aortic root, left atrium and the thickness of the interventricular septum were larger in the children of the group with AH.

When examining hemodynamic parameters it should be noted that they were higher among children with CTD – total peripheral resistance of the heart (TPR) – 2082,0 ± 143,9) than in the comparison – 1647,0 ± 135,1, indicating that in children with CTD, myocardial remodeling is compensatory.

Morphofunctional characteristics of the heart in patients with cardiovascular diseases depending on exercise tolerance (tab.).

Table

Morphofunctional characteristics of the heart in patients with cardiovascular diseases depending on exercise tolerance

Indicators	Group with AH, n = 44		Group with CTD, n = 30	
	With reduced exercise tolerance	With satisfactory exercise tolerance	With reduced exercise tolerance	With satisfactory exercise tolerance
AR,sm.	2,7 ± 0,1	2,7 ± 0,06	2,4 ± 0,02**	2,5 ± 0,05*
LA,sm	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,3 ± 0,02*	2,4 ± 0,03
RV,sm.	2,0 ± 0,08	2,0 ± 0,06	1,9 ± 0,1	1,7 ± 0,06
$RTPV_{LV}$	0,3 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,3 ± 0,006	0,2 ± 0,008
TIVS,sm.	0,7 ± 0,02	0,7 ± 0,03	0,6 ± 0,09	0,6 ± 0,01
MMLV,g.	86,7 ± 2,3	109,0 ± 3,5*	80,4 ± 5,6	78,2 ± 3,6
EFlv, %	70,1 ± 2,1	68,9 ± 2,5	70,3 ± 1,1	68,0 ± 1,5
MV,l/min.	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,4	3,8 ± 0,3	3,3 ± 0,2
SV,ml.	71,4 ± 4,8	76,4 ± 7,9	58,3 ± 4,7	59,0 ± 3,0
TPR,Pa*sec/ml	1647,0 ± 135,1	1602,0 ± 87,9	2082,0 ± 143,9	1898,7 ± 176,7

Note: ** – $p < 0.001$; * – $p < 0.05$; when compared with similar indicators of the control group.

Small structural abnormalities of the heart were found in 100,0 % cases with CTD, as signs of connective tissue dysplasia: the prolapse of mitral valve prolapse (MVP) I degree (70,2 ± 1,1 %), which were accompanied by grade I regurgitation (5,2 ± 0,8 %) and grade II pansystolic regurgitation (3,5 ± 0,5%). In children with AH in 50,1 % cases was observed unstable and grade I prolapse of mitral valve without regurgitation. All patients with CTD and half patients with AH had false chords localized in the left ventricle.

To clarify tolerance and physical activity of the children, questionnaires were conducted and functional tests were performed.

Exercise tolerance by the Ruffier test was satisfactory in 47,2 % of children with cardiovascular disorders. In 52,8 % of them results were weak and unsatisfactory. Decreased exercise tolerance was observed in 47,6 % of children with AH, satisfactory – in 38,1 % and in single cases – good exercise tolerance (in 14,3 %). The Ruffier test in children with CTD showed unsatisfactory and weak results in 56,0 %, more frequently than in first group ($p < 0,01$). Satisfactory results were in 32,0 %, and good results – in 12,0 % cases of CTD. In the control group 55,0 % of the children had satisfactory and good results, and 45,0 % – weak and unsatisfactory. Tolerance for physical exercise did not correlate with anthropometric indicators, but 62,5 % of adolescents with excessive body weight had unsatisfactory results of the Ruffier test.

Patients of all groups were physically inactive assessed in accordance with the IPAQ. The low level of physical activity (0–7,5 points) was in 52,3 ± 2,9 % during the week. Children with good and satisfactory exercise tolerance had average and high level of physical activity in 81,8 %. In children with AH, both high (55,1 %) and low physical activity (44,9 %) were common. In the second group, high physical activity was observed less frequently (48,5 %), and 51,5 % had low physical activity according to the survey of IPAQ. Sports sections were attended by 25,0 % of adolescents with AH and 33,0 % of children in the second group. In control group level of physical activity was deficient in 61,1 % of children.

There were no significant differences in exercise tolerance and physical activity. Physical activity level had a direct correlation with the result of the Ruffier test. Children with low physical activity were more likely to exhibit weak and unsatisfactory exercise tolerance.

When assessing autonomic response by the orthostatic test 47,6 % of children had normal variant of vegetative response. In 29,9 % cases was unsympathetic variant, in 5,6 % – hypersympathetic, in 16,8 % – hyperdiastolic variant was observed. Thus, 29,4 % of boys with AH had a normal response of an autonomic nervous system. Unsympathetic responding was observed in 47,0 % of patients, and 23,0 % of adolescents had hypersympathetic and hyperdiastolic variants. Variants of excessive vegetative provision in 90,0 % of cases accompanied a decrease in tolerance for physical exercises. Hyperdiastolic variant was determined in 44,4 % of them.

Among children with CTD 63,3 % had a normal response to orthostatic body position. At the same time, 23,4 % showed a weakening of autonomic support, and 13.3 % of children had unfavorable types of autonomic support – hypersympathetic and hyperdiastolic. The Marfan-like variant among the total number of patients with CTD-10,0 %, Elers-like – 30,0 %, unclassified – 60,0 %. Unsatisfactory exercise tolerance was observed in all adolescents with Marfan-like phenotype and in 86.7 % – with Elers-like. Children with a Marfan-like variant in 50,0 % showed an unsympathetic variant of autonomic response, and a 50,0 % – hyperdiastolic variant. Among patients who had an Elers-like variant, a normal response to orthostatic position was observed in 60,0 % of patients. They have decreased exercise tolerance in 86,7 % cases. Unsympathetic and hypersympathetic reactions were observed in the remaining 40,0 % of children with this variant of CTD. Among children with the unclassified variant of CTD, 70,5 % had a normal response, 5,9 % were unsympathetic, hyperdiastolic and hypersympathetic in the remaining 23,5 % of cases. Children with a normal variant of ortostatic response showed in 25,0 % unsatisfactory, in 33,3 % weak, in 33,0 % satisfactory, in 8,3 % good results of the Ruffier test. Healthy adolescents in 72,3 % had adequate vegetative provision (normal variant of orthostatic test).

CONCLUSION

Almost half of the adolescents with both AH and CTD showed a decrease in the adaptive

capacity of the cardiovascular system according to the Ruffier test. The most disadvantaged was group with CTD.

The physical activity and physical development of children affect the adaptive capabilities of a growing organism. Obviously, this is due to the fact that the children in group with AH and CTD were less physically active than children without myocardial pathology. At the same time, the presence of high blood pressure in adolescents is not an indisputable factor in reducing tolerance to exercise.

There is a decrease in the adaptive capacity of the cardiovascular system in differentiated variants of CTD – Marfan-like and Elers-like, as evidenced by the low results of the Ruffier test and adaptive types of autonomic activity.

The decrease of tolerance to physical loads in most adolescents with AH and CTD occurs against the background of the deterioration of aerobic capabilities and the violation of the autonomic activity, beginning of the formation of left ventricular hypertrophy.

Adolescents who showed the reduced results of Ruffier's test and had regular sports sections need change of a mode of training and further inspection.

PROSPECTS FOR FUTURE STUDIES. AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors listed have made a substantial, direct and intellectual contribution to the work, and approved it for publication.

REFERENCES

1. Gregg, E. W., Pereira, M., Caspersen, C. J. (2000). Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *Journal of the American Geriatrics Society, 48*, 883–893. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb06884.x
2. Nystoriak, M., Bhatnagar, A. (2018). Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in Cardiovascular Medicine, 5*, 1–11. DOI: 10.3389/fcvm.2018.0013
3. Benjamin, E. J. et al., (2017). Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation, 135:e146–603*. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485
4. Zakharova, Y. V. (2011). Small anomalies of heart development in children as a manifestation of connective tissue dysplasia Consilium Medicum Pediatriya, presented at the Russian collection of scientific works with international participation «*Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects», 2*, 57–61.
5. Tian, D., Meng, J. (2019). Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–11. DOI: 10.1155/2019/3756750
6. Pinckard, K., Baskin, K., Stanford, K. (2019). Effects of Exercise to Improve Cardiovascular *Health. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 6.* DOI: 10.3389/fcvm.2019.00069
7. Gisele dos Santos, Pegoraro, M., Sandrini, F., Macuco, E. (2008). Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 90*, 276–283. DOI: 10.1590/s0066-782x2008000400012
8. Martyniuk, O. &Vilyanskiy, V. (2015). Assessment of students' health condition by indicators of adaptation potential, biological age and bio-energetic reserves of organism. *Physical education of students. 3*, 20-29. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/PhVSTSE_2015_3_5
9. Kelley, G. &Tran, Z. (2007). The Effects of Exercise on Resting Blood Pressure in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Preventive cardiology*, 8–16. DOI: 10.1111/j.1520-037X.2003.01224.x
10. Thompson, P., Buchner, D., I. (2003). Piña Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 3109–3116. DOI: 10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77
11. Allen, D. H, Puddey, I. B, Morton, A. R, Beilin L. J. (1991). A controlled study of the effects of aerobic exercise on antihypertensive drug requirements of essential hypertensive patients in the general practice setting. *Clinical and experimental pharmacology & physiology, 18*, 279–282. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1991.tb01445.x
12. Zhang, L., Liebelt, J. J., Madan, N., Shan, J., Taub, C. (2017). Comparison of Predictors of Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *American Joural of Cardiology, 119(11)*, 1815–1820. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.005

13. Flynn, J. T., Kaelber, D. C., Baker-Smith, C. M., et al. (2017). Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.; 140:e20171904*. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
14. Alpert, B. S., Wilmore, J. H. (1994). Physical activity and blood pressure in adolescents. *Pediatric Exercise Science, 6(4),* 361–380. DOI: 10.1123/pes.6.4.361
15. Holovko, T., Shevchenko, N., Egwonor, A., Kwabena, B., Bwembya, C., Patience, M., & Paul, O. (2019). Adaptive possibilities of the cardiovascular system in adolescents with non-inflammatory diseases of the myocardium, taking into account the functioning of the right ventricle of the heart. *Aktual'ni problemi suchasnoï medicine, (3),* 54–60. DOI: 10.26565/2617-409X-2019-3-08
16. Order of the Ministry of Health of Ukraine and the Ministry of Education and Science of Ukraine N 518/674 (2009). Regulations on medical and pedagogical control for physical education of students in general education educational institutions. Retrieved from http://news.yurist-online.com/laws/6323/ [in Ukrainian]
17. Bogmat, L. F., Mihalchuk, O. Y. (2010). Neyrogumoralnyie faktoryi v formirovanii sistolicheskoy disfunktsii miokarda u podrostkov s razlichnyimi variantami aritmiy. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal, 12(2), 9–11. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2010_12_2_4
18. Rak, L. (2010). Faktoryi progressirovaniya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u detey s patologiey miokarda. Sovremennaya pediatriya, 2, 194.
19. Li, J., Siegrist, J. (2012). Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health., 9(2),* 391–407. DOI: 10.3390/ijerph9020391
20. Nakaz MOZ Ukraïni № 802 (2013). Pro zatverdzhennya Kriteriïv ocinki fizichnogo rozvitkuditej shkil'nogo viku. Retrieved from https://zakon.rada.gov.ua. [in Ukrainian].
21. Hagstromer, M., Oja, P., Sjostrom, M. (2005). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity [Text]. *Public Health Nutrition, 9(6),* 755–762. DOI: 10.1079/PHN200589
22. Submission to the World Health Organization (WHO) on the Draft WHO Global Action Plan on Physical Activity 2018–2030. Retrieved from https://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/global-action-plan-2018-2030/en/
23. Booth, M. L., Okely, A. D., Chey, T. N. (2002). The reliability and validity of the Adolescent Physical Activity Recall Questionnare [Text]. *Med SciSport Exercise, 34(12),* 1986-1995. DOI: 10.1097/00005768-200212000-00019

ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ І ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ У ДІТЕЙ З НАЙПОШИРЕНІШИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Штрах К., Рак Л., Шевченко Н., Одігбо Шалом

РЕЗЮМЕ: Серцево-судинна система бере активну участь в пристосувальних реакціях організму, а зниження функціональних можливостей серця погіршує адаптаційні процеси організму. Саме на цьому тлі формується артеріальна гіпертензія – причина фатальних кардіоваскулярних подій у дорослому віці. Порушення адаптації до фізичного навантаження має на увазі розвиток функціональних змін серцево-судинної системи. Метою нашого дослідження було визначення адаптаційних можливостей серцево-судинної системи підлітків з незапальними кардіоміопатіями в залежності від рівня фізичної активності. Було обстежено 92 пацієнта з артеріальною гіпертензією і дисплазією сполучної тканини, середній вік яких склав 15,4 ± 1,33 року. Для вивчення толерантності до мінімального фізичного навантаження та її впливу на стан серцево-судинної системи у дітей був проведений тест Руф'є. Вегетативна реактивність центральної нервової системи досліджувалася за допомогою ортостатичної проби. Функціональний стан міокарда оцінювали за результатами ультразвукового допплерівського дослідження серця. В результаті дослідження було встановлено, що у дітей з дисплазією сполучної тканини чи артеріальною гіпертензією порушуються механізми адаптації, що супроводжуються ослабленням функціональних можливостей серця. Це відбувається на тлі зниження функціонування лівого шлуночка. Ці зміни супроводжуються зниженням толерантності до навантажень і порушенням вегетативного гомеостазу – недостатнім або надмірним вегетативним забезпеченням. Фізична активність і фізичний розвиток дітей впливають на адаптаційні можливості організму, що росте. Діти в групах з артеріальною гіпертензією та синдромом дисплазії сполучної тканини були менш фізично активні, ніж діти без патології міокарда. Підлітки, які відвідують спортивні секції та демонструють незадовільні результати проби Руф'є, потребують перегляду режиму тренувань і подальшого дообстеження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серцево-судинна система, адаптація, фізична активність, толерантність до фізичного навантаження, підлітки

ИНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Катерина Штрах, асистент кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н.Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: shtrah@karazin.ua, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-3563-0371

Лариса Рак, завідувач відділу педіатрії ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проспект Ювілейний, 52 а, Харків, Україна, 61153, професор кафедри педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: larisarakdoct@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9955-2638

Наталія Шевченко, завідувач кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, доктор наук, провідний науковий співробітник відділу кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», 61153. e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4407-6050

Шалом Одігбо, студент 6 курсу медичного факультету; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: kwinshally8167@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4314-312X

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Штрах Е., Рак Л., Шевченко Н., Одигбо Шалом

РЕЗЮМЕ: Сердечно-сосудистая система активно участвует в приспособительных реакциях организма, а снижение функциональных возможностей сердца ухудшает адаптивные процессы в организме. Именно на этом фоне часто формируется артериальная гипертензия, известная как главная причина сосудистых катастроф во взрослом возрасте. Нарушение адаптации к физической нагрузке подразумевает развитие функциональных изменений сердечно-сосудистой системы. Целью нашего исследования было определение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы подростков с невоспалительными кардиомиопатиями в зависимости от уровня физической активности. Было обследовано 92 пациента с артериальной гипертензией и дисплазией соединительной ткани, средний возраст которых составил $15,4 \pm 1,33$ года. Для изучения толерантности к минимальной физической нагрузке и ее влияния на состояние сердечно-сосудистой системы у детей была проведена проба Руфье. Вегетативная реактивность центральной нервной системы исследовалась с помощью ортостатической пробы. Функциональное состояние миокарда оценивалось по результатам ультразвукового допплеровского исследования сердца. В результате исследования было установлено, что у детей с дисплазией соединительной ткани или артериальной гипертензией нарушаются механизмы адаптации, сопровождающиеся ослаблением функциональных возможностей сердца. Это происходит на фоне снижения функционирования левого желудочка. Эти изменения сопровождаются снижением толерантности к нагрузкам и нарушению вегетативного гомеостаза – недостаточному или чрезмерному вегетативному обеспечению.

Физическая активность и физическое развитие детей влияют на адаптационные возможности растущего организма. Дети в группах с артериальной гипертензией и синдромом дисплазии соединительной ткани были менее физически активны, чем дети без патологии миокарда. Подростки, которые посещают спортивные секции и демонстрируют неудовлетворительные результаты пробы Руфье, нуждаются в пересмотре режима тренировок и дальнейшем дообследовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистая система, адаптация, физическая активность, толерантность к физической нагрузке, подростки

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Екатерина Штрах, ассистент кафедры педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: shtrah@karazin.ua, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-3563-0371,

Лариса Рак, заведующая отделом педиатрии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМС Украины», проспект Юбилейный, 52 а, Харьков, Украина, 61153; профессор кафедры педиатрии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: larisarakdoct@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9955-2638

Наталья Шевченко, заведующая кафедрой педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения кардиоревматологии ГУ «Институт здравоохранения детей и подростков НАМН Украины», 61153. e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4407-6050
Шалом Одигбо, студентка 6-го курса медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: kwinshally8167@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4314-312X

UDC 616.36.-091.8- 053.1/.2:616.12-055.26 DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-11

PATHOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF LIVER OF FETUSES AND NEWBORNS BORN IN CONDITIONS OF HYPERTENSIVE DISEASE IN THE MOTHER

Zotova A. B., Zubova Y. O., Sherstiuk L. L., Khramova T. O., Nakonechna S. A.

Aim. The article is devoted to the study of pathomorphological features of fetal liver and newborns affected by chronic intrauterine hypoxia, which developed against maternal hypertension.

Materials and methods. The studies were performed on liver preparations of 18 fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy (group I) and 36 fetuses and newborns from mothers with stage II hypertension (group II) at the age of 37 weeks of gestation - the 1st day of postnatal life. In each case, three fragments were excised from the liver, and then the material was fixed in 10 % formalin solution. Formalin-fixed tissue compaction was achieved by conducting, through alcohols, increasing concentrations, celloidin, chloroform, and paraffin embedding. From the prepared blocks for serial color serial sections with a thickness of 4–5 microns were prepared. Micropreparations were stained with hematoxylin and eosin, picrofuxin by the van Gizon method, and by the Mallory method. The diameter of the hepatocytes and their nuclei, NPP, were calculated, and the number of single and double-nucleated hepatocytes was calculated. The material was studied on an «Olympus BX-41» microscope with a digital camera.

Results. The results of our study showed that the influence of chronic intrauterine hypoxia on the background of stage II hypertension led to the development of destructive-dystrophic changes in the liver tissue of the fetus and newborn. Structural and functional disorders, in turn, led to the activation of cellular regeneration mechanisms. In group II, the recovery of structural and functional integrity of the liver occurred due to an increase in the number of double-nucleated hepatocytes and manifested by an increase in their number almost 2-fold.

Conclusions. During the study of pathomorphological features of fetal liver and newborns it was found that stage II hypertension in the mother leads to the development of significant destructive-dystrophic changes in the tissue of fetal liver and newborns. The diameter of hepatocytes of fetuses and newborns of group II was significantly increased compared with group I (24.3 ± 2.4 μm and 18.71 ± 2.8 μm, respectively). The number of hepatocytes in the field of view in the fetuses and newborns of group II significantly decreased compared with group I (214.8 ± 22.80 and 268.1 ± 24.11 cells, respectively). The ratio of the number of binucleate hepatocytes to the number of binucleate hepatocytes in fetuses and newborns of group II compared to group I increased 2.5 times (0.08 ± 0.02 and 0.03 ± 0.02, respectively)

KEY WORDS: hypertension, fetuses, newborns, liver

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zotova Alla, Ph.D., assistant, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail*:* allazotova@karazin.ua, ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-0388-138X

Zubova Yevheniia, Ph.D., associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: zubova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-6820-5000

Sherstiuk Liudmyla, assistant, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: sunny.sherstiuk@gmail.com

Khramova Tetyana, Ph.D., Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq.,bKharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: tetianakhramova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-5945-6852

Nakonechna Svitlana, Ph.D., Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: s.nakonechna@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0002-4718-1465

INTRODUCTION

According to the World Health Organization, hypertensive disorders during pregnancy occupy one of the first places in the structure of maternal mortality in the world and make up 20–33 % [1, 2].

Among the various hypertensive states in pregnant women an important place is hypertensive disease (HD). This pathology is quite widespread in this category of patients,

© Zotova A. B., Zubova Y. O., Sherstiuk L. L., Khramova T. O., Nakonechna S. A., 2020

and pregnancy is accompanied by a considerable number of serious complications, with fetuses and newborns very often suffering, and the level of perinatal losses is high [3, 4].

In recent years, in the structure of extragenital disorders of pregnant women, one of the leading places is occupied by HD. Over the last 5 years in Ukraine the level of this pathology in pregnant women has increased [5].

In hypertension of pregnant women, chronic fetoplacental insufficiency (FPI) is formed, which is the cause of the development of chronic intrauterine hypoxia in the fetus [3]. Children of these women are prone to developing metabolic and hormonal disorders and cardiovascular pathology [6, 7].

According to the official statistics, the diseases of the gastrointestinal tract are quite common in the children's population of Ukraine. In the structure of gastroenterological pathology in children, first, there is a predominance of chronic inflammatory diseases, characterized by rejuvenation, especially in recent times, and, secondly, a significant number of cases account for liver pathology [8].

The works devoted to hypoxic damage of a liver at newborns, in the majority of cases have clinical orientation and do not have sufficient morphological confirmation. Thus, the chosen topic is relevant, because in modern medicine this problem has not been sufficiently studied and remains open.

OBJECTIVE

The aim of this **study** was to identify the pathomorphological features of the liver of the fetus and newborn born in conditions of maternal hypertension.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Studies were performed on liver preparations of 18 fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy (group I) and 36 fetuses and newborns from mothers with stage II hypertension (group II) at the age of 37 weeks of gestation – the 1st day of postnatal life during sectional studies on the basis of the Municipal Non-profit Company «Municipal Perinatal Center». The diagnosis of HD was established according to the Order of the Ministry of Health № 384 of May 24, 2012 «On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of care in arterial hypertension (adapted clinical guideline «Arterial hypertension» in pregnant women). The studies were conducted in accordance with the requirements of the Instruction on Forensic Expertise (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 6 of 17.01.1995), in accordance with the requirements and norms, the standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine № 690 of 23.09.2009, «The procedure for the removal of biological objects from the dead, whose bodies are subject to forensic examination and pathomorphological research, for scientific purposes» (2018).

Material of the study was the liver of the fetus and newborn of both groups obtained during the autopsy. In each case, three fragments were excised from the liver, and then the material was fixed in 10 % formalin solution. Formalin-fixed tissue compaction was achieved by conducting, through alcohols, increasing concentrations, celloidin, chloroform, and paraffin embedding. From the prepared blocks for serial color serial sections with a thickness of 4–5 microns were prepared. Micropreparations were stained with hematoxylin and eosin, picrofuxin by the van Gizon method, and by the Mallory method. The material was studied on an «Olympus BX-41» microscope with a digital camera.

The diameter of the hepatocytes and their nuclei was calculated using a standard microlinear, which was inserted into the eyepiece of the microscope at magnification of the microscope × 200. In each preparation, 50 measurements were performed. The number of one- and two-nucleus hepatocytes was calculated using the Avtandilov microscopic morphometric grid, which consisted of 100 equally spaced points and was inserted into the microscope eyepiece at magnification of the microscope × 200. The number of points that fell on one- and two-nucleus hepatocytes was calculated. In each preparation, 50 measurements were performed [9].

Statistical processing of the results was carried out using the standard package of statistical programs «STATISTICA 10.0» and «MS Excel». The arithmetic mean (M), standard error of the mean (m) were

calculated for the obtained results. A simple Student's test (t) was used to assess the significance of differences between groups

RESULTS OF THE STUDY AND THEIR DISCUSSION

Macroscopically, group I liver had a thin shiny translucent capsule and was elastic to the touch. The incision of the liver tissue was red-brown in color, homogeneous, with properly developed and unevenly full-blooded hepatic veins.

Microscopically, properly formed histoarchitectonics in the form of a beam-radial structure were observed in the liver of group I. In the center of the liver lobes were unevenly full-blooded central veins. The sinusoids had a moderately curved appearance and were also unevenly full-blooded. Also, single stellar Kupffer cells and small foci of extramedullary hematopoiesis were detected throughout the liver parenchyma (Fig. 1).

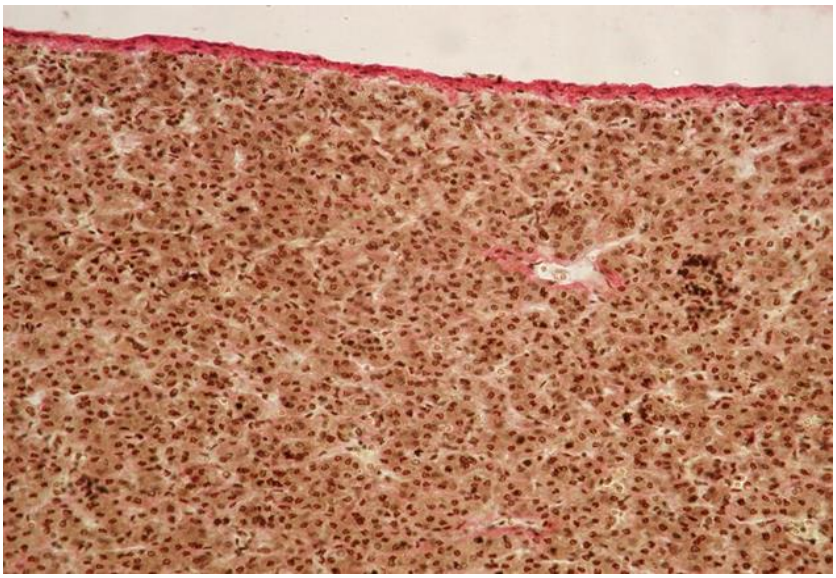


Fig. 1. Liver of the newborn group I. Normal histoarchitectonics of the parenchyma, unevenly full-blooded sinusoids, small foci of extramedullary hematopoiesis. Van Gizon coloring. × 200.

Hepatocytes were with eosinophilic granular cytoplasm and a rounded basophilic nucleus. The diameter of the hepatocytes was 18.71 ± 2.8 μm, the diameter of the hepatocyte nuclei was 6.08 ± 0.5 μm, the nuclear cytoplasmic indicator was 0.32 ± 0.01. The total number of hepatocytes in one field of view at magnification × 200 was 268.1 ± 24.11 cells, among which the number of mononuclear hepatocytes – 259.8 ± 23.15 cells and the number of binucleate hepatocytes – 8.2 ± 1.1 cells. The ratio of the number of binucleate hepatocytes to the number of mononuclear hepatocytes in the control group was 0.03 ± 0.02.

Group I liver had a moderately developed stroma mainly in the portal tract area. The stroma was represented by loose tufts of collagen fibers with moderate lymphohistiocytic infiltration (Fig. 2).

The morphological examination of group I liver indicates its maturity with normally formed components of the parenchyma and stroma.

Group II liver macroscopically had a thin shiny translucent capsule and was tightly elastic to the touch. The incision of the liver tissue was red-yellow in color, fine-grained, with properly developed and unevenly full-blooded hepatic veins.

Microscopically, in the liver of group II there was a violation of histoarchitectonics in the form of discomplexation and fusion of beams. In the center of the liver lobes were unevenly full-blooded central veins. The sinusoids had a curved appearance, and were sharply full-blooded. Kupffer stellate cells and multiple foci of extramedullary hematopoiesis were detected throughout the liver parenchyma (Fig. 3).

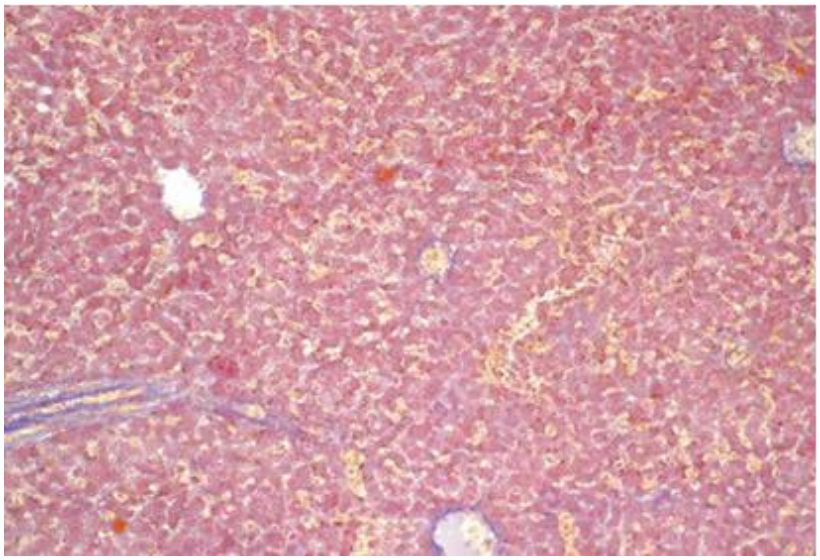


Fig. 2. Liver of the newborn group I. Moderate stroma development in the portal tract area. Coloring for Mallory. × 100.

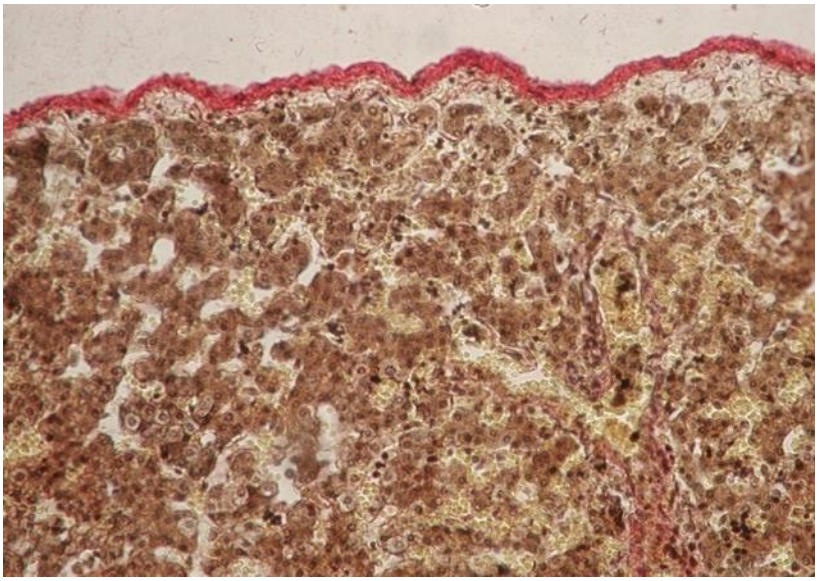


Fig. 3. Liver of the newborn group II. Beam discomplexation, unevenly full-blooded sinusoids, multiple small foci of extramedullary hematopoiesis. Van Gizon coloring. × 200.

Hepatocytes had light foamy cytoplasm and rounded hypochromic nuclei. Periportal in the hepatocytes revealed small fat vacuoles in the form of optical voids. The diameter of the hepatocytes was 24.3 ± 2.4 μm, the diameter of the hepatocyte nuclei was 7.12 ± 0.2 μm, the nuclear cytoplasmic indicator was 0.29 ± 0.01. The total number of hepatocytes in one field of view at magnification × 200 was 214.8 ± 22.80 cells, among which the number of mononuclear hepatocytes was 198.2 ± 18.8 cells, and the number of binucleate hepatocytes was 16.2 ± 1.8 cells. The ratio of the number of binucleate hepatocytes to the number of mononuclear hepatocytes in group II was 0.08 ± 0.02.

In the liver of group II, considerable growth of stroma was noticed, especially in the area of portal tracts in the form of dense tufts of collagen fibers with moderate lymphohistiocytic infiltration (Fig. 4).

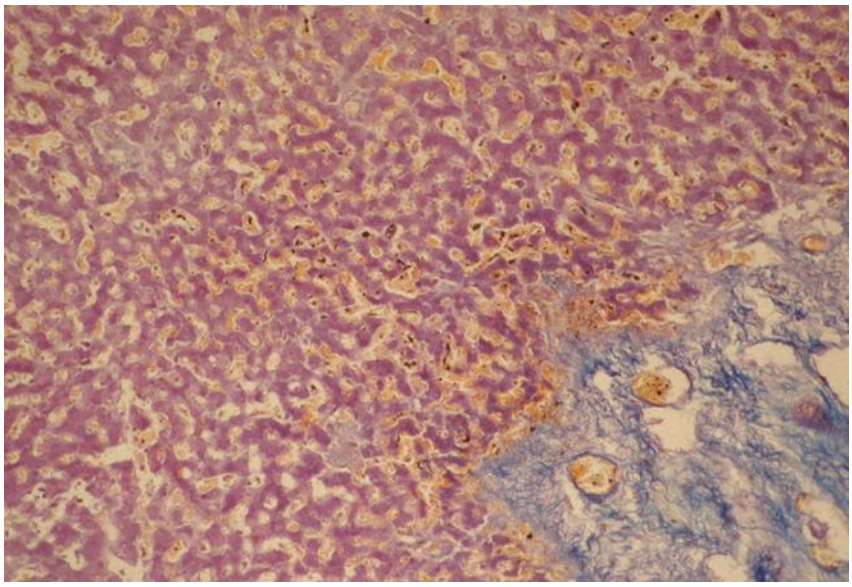


Fig. 4. Liver of the newborn group II. Growth of portal stroma stroma. Coloring for Mallory. × 100.

Analyzing the morphometric parameters of hepatocytes in group I and group II, it can be said that the diameter of hepatocytes in group II was significantly larger ($p < 0.05$) compared to group I. In group II, hepatocyte size had a significant difference ($p < 0.05$) with group I due to dystrophic changes in cells, which, in our view, is caused by the effect of such a damaging factor as hypoxia caused by maternal hypertension. The number of hepatocytes in the field of view in the fetuses and newborns of group II had significantly lower rates ($p < 0.05$) compared with group I.

It should be noted that in group II in the stroma of the liver when staining for Mallory revealed fields of view in which the collagen fibers were determined and there were no elastic fibers. The sclerotic changes revealed in the histological examination of the micropreparations in the liver of fetuses and newborns of group II in comparison with group I due to the fact that in group II there was an aggressive damaging factor represented by chronic intrauterine hypoxia, characterized by prolonged exposure and chronostatic condition has previously been described by scientists in pregnant women with diagnosed hypertension [10].

The study performed in our study showed that in group II there was a significant increase ($p < 0.05$) in the ratio of the number of binucleate hepatocytes to the number of mononuclear hepatocytes. This suggests that this phenomenon is directly related to the restoration of the structure of the organ.

A certain number of binucleate hepatocytes is found in the liver in normal. An increase in their number after exposure to various damaging factors has been identified by domestic and foreign researchers [11, 12]. Our morphometric study showed that there was a significant ($p < 0.05$) increase in the number of binucleate hepatocytes found in groups near vessels and in the form of single forms in the liver of fetuses and newborns of group II. In our opinion, this suggests that this phenomenon is directly related to the restoration of the structure of the organ. It also indicates that hypoxic damage can cause not only damage to the parenchyma, but also cell proliferation as a regenerative response. To date, it is believed that the formation of binucleate hepatocytes from mononuclear forms in reparative regeneration is a reserve of polyploidization [13].

The results of our study showed that the influence of chronic intrauterine hypoxia on the background of stage II hypertension led to the development of destructive-dystrophic changes in the liver tissue of the fetus and newborn. Structural and functional disorders, in turn, led to the activation of cellular regeneration mechanisms. In group II, the recovery of structural and functional integrity of the liver occurred due to an increase in the number of binucleate hepatocytes and

manifested by an increase in their number almost 2-fold.

Thus, the results of the study expand the knowledge about the mechanisms of cellular regeneration and structural reorganization of the liver in offspring affected by chronic intrauterine hypoxia on the background of stage II maternal hypertension.

CONCLUSIONS

1. Stage II hypertension in the mother leads to the development of significant destructive-dystrophic changes in the liver tissue of the fetus and newborn.
2. The diameter of hepatocytes of fetuses and newborns of group II is significantly increased compared to group I (24.3 ± 2.4 μm and 18.71 ± 2.8 μm, respectively).
3. The number of hepatocytes in the field of view in fetuses and newborns of group II is significantly reduced compared with group I (214.8 ± 22.80 and 268.1 ± 24.11 cells, respectively).
4. The ratio of the number of binucleate hepatocytes to the number of mononuclear hepatocytes in fetuses and newborns of group II compared to group I increased 2.5 times (0.08 ± 0.02 and 0.03 ± 0.02, respectively).

PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH

It is promising to study the immuno-histochemical features of fetal liver and newborns that developed under maternal hypertension.

THE RELATIONSHIP OF THE PUBLICATION TO THE PLANNED RESEARCH WORK

The study was carried out within the framework of the research work of the Department of Human Anatomy of the VN Karazin Kharkiv National University «Detecting the Impact of Maternal Pathology on the Development of the Fetal and Newborn Organism», State Registration Number 0117U004838.

REFERENCES

1. Mushak, N. I. (2017). Obstetric and perinatal complications in pregnant women with arterial hypertension in conditions of iodine deficiency. *Family medicine, № 5(73),* 118–128 [In Ukrainian]. doi: https://doi.org/10.30841/2307-5112.5(73).2017.123404.
2. Mudjari, N. S., Samsu, N. (2015). Management of hypertension in pregnancy. *Acta. Med. Indones, Vol. 47(1),* 78–86. Retrieved from https://pdfs.semanticscholar.org/6d85/fc8743e2e2eec3562daea70178baf6d70e17.pdf.
3. Bogdanova. R. F., Amirova, V. R., Galimov, A. I. (2015). Features of the course of pregnancy in women with cardiovascular pathology. *Medical Bulletin of Bashkortostan, Vol. 12, № 4 (70),* 35–38 [In Russian].
4. Ghulmiyyah, L., Sibai, B. (2012). Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol, Vol. 36 (1),* 56–59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
5. Medved, V. I. (2018). The main issues of extragenital pathologists. *Medical Aspects of Health's Health, № 2 (115),* 5–11 [In Russian].
6. Chingaeva, G. N., Raeva, M. I., Malikova, D. A., Kalaubekova, A. A. (2013). Arterial hypertension in pregnant women: classification and principles of therapy from the perspective of evidence-based medicine. *Bulletin of KAZNMU, №3 (1),* 97–103 [In Russian].
7. Seliem, W., Falk, M., Shadbolt, B. [et al.] (2007). Antenatal and postnatal risk factors for neonatal hypertension and infant follow–up. *Pediatr. Nephrology, Vol. 22, № 12,* 2081–2087. doi: 10.1007/s00467-007-0603-2.
8. Marushko, R. V. (2014). Risk factors and prognosis for the development of functional and chronic inflammatory bowel disease in young children. *Perinatology and pediatrics, № 1 (57),* 51–55 [In Ukrainian].
9. Avtandilov, G. G. (2002). *Fundamentals of quantitative pathological anatomy*: *textbook. Allowance.* M .: Medicine. 240 p. [In Russian].
10. Yakovleva, E. A., Demina, O. V., Babadzhanyan, E. N. (2017). Placental dysfunction. *International Medical Journal, № 2,* 47–51 [In Russian].
11. Nowrouzi, F., Azadbakht, M. (2017). Hepatocellular and developmental influences of early postnatal indomethacin in mice. *Bratisl. Med. J., Vol.118 (1),* 44–50. doi:10.4149/BLL_2017_009.
12. Zuevskij, V. P., Soltys, T. V. (2000). Binuclear hepatocytes as a form of intracellular regeneration in experimental opisthorchiasis. Biomedical and environmental health problems of the population of the North: Sat. Vseros materials. scientific – practical conf. Section I. Surgut, Part I., 204–205 [In Russian].

13. Patricolo, M., Paolocci, N., Zangari, A. [et al]. (1996). Hepatic resection in the rat fetal rabbit. Histological comparision of tissue regeneration in the fetus versus the adult. Ninerva. Chir., Vol. 51 (11), 971– 977.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ ВИНОШЕНИХ В УМОВАХ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У МАТЕРІ

Зотова А. Б., Зубова Є. О., Шерстюк Л. Л., Храмова Т. О., Наконечна С. А.

Мета. Стаття присвячена вивченню патоморфологічних особливостей печінки плодів та новонароджених, котрі зазнали впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, що розвивалась на фоні материнської гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на препаратах печінки 18 плодів та новонароджених від матерів із фізіологічною вагітністю (група I) та 36 плодів та новонароджених від матерів із гіпертонічною хворобою II стадії (група II) у віці 37 тижнів гестації – 1-ша доба постнатального життя. У кожному випадку з печінки вирізали по три фрагменти, а потім матеріал фіксували в 10 % розчині формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалося проведенням через спирти зростаючої концентрації, целоїдин, хлороформ і заливкою в парафін. З приготованих блоків для подальшого забарвлення готувалися серійні зрізи товщиною 4–5 мкм. Мікропрепарати забарвлювалися гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за методом ван Гізона, та за методом Маллорі. Обчислювали діаметр гепатоцитів та їх ядер, ядерно-цитоплазматичний показник, підраховували кількість одно- та двоядерних гепатоцитів. Матеріал вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41» з цифровою фотокамерою.

Результати. Отримані нами результати дослідження свідчили про те, що вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на фоні гіпертонічної хвороби II стадії у матері призводив до розвитку деструктивно-дистрофічних змін в тканині печінки плодів і новонароджених. Структурно-функціональні порушення, в свою чергу, призводили до активації механізмів клітинної регенерації. В групі II відновлення структурно-функціональної цілісності печінки відбувалося за рахунок збільшення кількості двоядерних гепатоцитів та проявлялося підвищенням їх кількості майже в 2 рази.

Висновки. Під час вивчення патоморфологічних особливостей печінки плодів та новонароджених було встановлено, що гіпертонічна хвороба II стадії у матері призводить до розвитку значних деструктивно-дистрофічних змін в тканині печінки плодів та новонароджених. Діаметр гепатоцитів плодів та новонароджених групи II значимо збільшується в порівнянні з групою I (24,3 ± 2,4 мкм та 18,71 ± 2,8 мкм відповідно). Кількість гепатоцитів у полі зору у плодів та новонароджених групи II значимо зменшується в порівнянні з групою I (214,8 ± 22,80 та 268,1 ± 24,11 клітин відповідно). Відношення числа двоядерних гепатоцитів до числа одноядерних гепатоцитів у плодів та новонароджених групи II в порівнянні з групою I збільшується в 2,5 рази (0,08 ± 0,02 та 0,03 ± 0,02 відповідно).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, плоди, новонароджені, печінка

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Зотова Алла Борисівна, к.мед.н., асистент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, площа Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: allazotova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-5859-1796

Зубова Євгенія Олегівна, к.мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, площа Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: zubova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-6820-5000

Шерстюк Людмила Леонідівна, к.мед.н., асистент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, площа Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: sunny.sherstiuk@gmail.com

Храмова Тетяна Олександрівна, к.мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, площа Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: tetianakhramova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-5945-6852

Наконечна Світлана Анатоліївна, к.біол.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, площа Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: s.nakonechna@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0002-4718-1465

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ВЫНОШЕНЫХ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У МАТЕРИ

Зотова А. Б., Зубова Е. О., Шерстюк Л. Л., Храмова Т. А., Наконечная С. А.

Цель. Статья посвящена изучению патоморфологических особенностей печени плодов и новорожденных, которые подверглись воздействию хронической внутриутробной гипоксии, развивающейся на фоне материнской гипертонической болезни.

Материалы и методы. Исследования проводили на препаратах печени 18 плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью (группа I) и 36 плодов и новорожденных от матерей с гипертонической болезнью II стадии (группа II) в возрасте 37 недель гестации – 1-е сутки постнатальной жизни. В каждом случае из печени вырезали по три фрагмента, а затем материал фиксировали в 10 % растворе формалина. Уплотнение тканей, фиксированных в формалине, достигалось проведением через спирты возрастающей концентрации, целлоидин, хлороформ и заливкой в парафин. С приготовленных блоков для последующей окраски готовились серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Микропрепараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизона, и по методу Маллори. Вычисляли диаметр гепатоцитов и их ядер, ядерно-цитоплазматический показатель, подсчитывали количество одно- и двухъядерных гепатоцитов. Материал изучали на микроскопе «Olympus BX-41» с цифровой фотокамерой.

Результаты. Полученные нами результаты исследования свидетельствовали о том, что влияние хронической внутриутробной гипоксии на фоне гипертонической болезни II стадии у матери приводило к развитию деструктивно-дистрофических изменений в ткани печени плодов и новорожденных. Структурно-функциональные нарушения, в свою очередь, приводили к активации механизмов клеточной регенерации. В группе II восстановления структурно-функциональной целостности печени происходило за счет увеличения количества двухъядерных гепатоцитов и проявлялось повышением их количества почти в 2 раза.

Выводы. При изучении патоморфологических особенностей печени плодов и новорожденных было установлено, что гипертоническая болезнь матери приводит к развитию значительных деструктивно-дистрофических изменений в ткани печени плодов и новорожденных. Диаметр гепатоцитов плодов и новорожденных группы II значительно увеличивается по сравнению с группой I (24,3 ± 2,4 мкм и 18,71 ± 2,8 мкм соответственно). Количество гепатоцитов в поле зрения у плодов и новорожденных группы II значительно уменьшается по сравнению с группой I (214,8 ± 22,80 и 268,1 ± 24,11 клеток соответственно). Отношение числа двухъядерных гепатоцитов к числу одноядерных гепатоцитов у плодов и новорожденных группы II по сравнению с группой I увеличивается в 2,5 раза (0,08 ± 0,02 и 0,03 ± 0,02 соответственно).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, плоды, новорожденные, печень

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зотова Алла Борисовна, к.мед.н., ассистент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: allazotova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-5859-1796

Зубова Евгения Олеговна, к.мед.н., доцент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: zubova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-6820-5000

Шерстюк Людмила Леонидовна, к.мед.н., ассистент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: sunny.sherstiuk@gmail.com

Храмова Татьяна Александровна, к.мед.н., доцент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: tetianakhramova@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0001-5945-6852

Наконечная Светлана Анатольевна, к.биол.н., доцент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: s.nakonechna@karazin.ua, ORCID ID: http//orcid.org/0000-0002-4718-1465

UDC616-006.312:616.213. *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-12*

PARAGANGLIOMA OF THE NASAL CAVITY. CASE REPORT

Popov M. M., Ognivenko O. V., Lisovets O. V., Sorokina O. G., Olenych V. B.

Paraganglioma is one of the tumors that is rarely found in the practice of an otorhinolaryngologist. Approximately 90% of tumors from nonchromaffin paraganglia occur in the adrenal glands. Nevertheless, 5 – 10 % of paragangliomas have different localization: 85 % - in the abdominal cavity, 12 % - in the chest, 3 % - on the head and neck. Paraganglioma grows slowly, but there is a risk of its degeneration into a malignant neoplasm. Diagnosis of paraganglioma includes CT, MRI; Ultrasound scintigraphy, arteriography, biopsy, histological examination. The main treatment for this education is surgical. As this tumor occurs rather rarely, we present a clinical observation of a paraganglioma of the nasal cavity.

Purposes. The purpose of this article is to describe a rare clinical case of paraganglioma of the nasal cavity to determine diagnostic measures and treatment tactics to help a practical doctor.

Materials and methods. On 01/18/2019 patient M., 52 years old, with complaints of recurrent nosebleeds, difficulty breathing in the right half of the nose was received at the ENT Center «V. T. Lisovets Dynasty». Bleeding from the nasal cavity has been disturbing the patient twice a week for 6 months, for no apparent reason. An increase in the frequency of bleeding up to 4–5 times a week has been noticed for the last month. On a series of MRI tomograms dated 12.24.2019, in the front sections of the nasal concha, on the right, a volumetric pathological formation with dimensions of about 10 × 12 mm, with tuberous contours, an inhomogeneous MR structure was determined. Bone structures were not affected. The neoplasm narrowed the lumen of the nasal cavity on the right. Conclusion: MR-picture of the pathological volumetric formation (of blastomatous nature) of the nasal cavity on the right.

Results. On 01/21/2019 the patient underwent surgical removal of the neoplasm within healthy tissues using a radioknife. An anterior nasal tamponade with a hemostatic preparation was performed. The postoperative period was without complications. A morphological examination of surgical material N 330/2019 yielded the following results: a microscopic examination determined a tumor with the same histological picture in the form of alveolar and solid areas, a branched network of blood vessels of capillary type, fibrous tissue of various thicknesses. Tumor parenchyma was represented by epithelioid morphology cells with pronounced eosinophilic cytoplasm, a large nucleus with granular chromatin. Cells with a weakly expressed eosinophilic cytoplasm, with small monomorphic nuclei were also found**.**

Conclusions. The patient was diagnosed with a rare tumor of neuroectodermal nature, which in most cases has a benign nature, slow growth and develops from nonchromaffin ganglia, which are scattered throughout the body. As the formation grows, the arterial and venous network of vessels develops. The clinical picture of a neoplasm of the nasal cavity is often masked by the symptoms of chronic polypousrhinosinusitis, vasomotor and chronic hypertrophic rhinitis.

Based on the foregoing, this clinical cases valuable for the practitioner in terms of the features of localization, diagnosis and these lection of the correct therapy for this category of patients**.**

KEY WORDS: paraganglioma, nasal cavity, diagnosis, treatment

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Popov Mykola, Full Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 06122, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5759-9654

Ognivenko Olena, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: ognivo38@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3936-0305

Lisovets Olena, doctor - ENT specialist, Director of the ENT Center «V. T. Lisovets Dynasty», 19-a, Mironositskaya str., Kharkov, Ukraine, 61022, e-mail: lisovets.lor@gmail.com

Sorokina Olga, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkov, Ukraine, 61022, e-mail: olga-sorokina@ukr.net , ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6646-544X

Olenych Vera, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkov, Ukraine, 61022, e-mail: olenichvera@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4776-1486

© Popov M. M., Ognivenko O. V., Lisovets O. V., Sorokina O. G.,Olenych V. B., 2020

INTRODUCTION

Paraganglioma is one of the tumors that is rarely found in the practice of an otorhinolaryngologist. In the literature, this pathology is also found under the name glomus tumor, or chemodectoma. Paraganglioma develops from nonchromaffin paraganglia, consists of cellular elements that make up the chemoreceptor system. Approximately 90 % of tumors from nonchromaffin paraganglia occur in the adrenal glands. Nevertheless, 5 – 10 % of paragangliomas have different localization: 85 % – in the abdominal cavity, 12 % – in the chest, 3 % – on the head and neck. Paraganglioma is a disease that accounts for about 0.6 % of all neoplasms of the head and neck [1, 2]. The first chemododectom was described by Marschand F. in 1891 [3].

In the neck, glomus tumors are most often found in the carotid gland, the region of the jugular glomus and ganglia of the vagus nerve [4].

Paraganglioma grows slowly, but there is a risk of its degeneration into a malignant neoplasm [5].

Diagnosis of paraganglioma includes CT, MRI; Ultrasound scintigraphy, arteriography, biopsy, histological examination.

The method of choice for establishing a diagnosis is magnetic resonance imaging [4, 6]. Detection of a characteristic «salt-pepper» granularity on a T1-weighted image is a reliable and specific criterion for hemodectomy.

Currently, a puncture biopsy of a hemodectoma is rarely used. The reason is the improvement of tumor imaging methods, low information content of the study itself due to the histological features of the tumor, as well as a high risk of bleeding [7].

As a rule, the treatment of paraganglioma involves the use of the following methods:

- minimally invasive endoscopic intervention;
- stereotactic radiosurgery (using Novalis, Cyber-knife, Gamma-knife);
- radiation therapy;
- embolization;
- surgery;
- a combination of several techniques.

The use of radiation therapy in the case of chemodectomy treatment is minimized due to the possibility of recurrence under the influence of small doses of radiation. Intensive irradiation of the paraganglioma can lead to radiation complications. Some authors argue that radiation therapy is an alternative treatment only for patients who have a high operational risk, multiple relapses, malignant, massive tumor, metastases [8]. In view of the foregoing, most surgeons prefer to use surgical methods of treatment.

Due to the rarity of the occurrence of this tumor, we present a clinical observation of a paraganglioma of the nasal cavity.

CLINICAL CASE

On January 18, 2019 patient M., 52 years old, was admitted at the ENT center «V. T. Lisovets Dynasty» with complaints of periodic nosebleeds, shortness of breath in the right half of the nose.

Medical history. Bleeding from the nasal cavity has been disturbing the patient 2 times a week for 6 months, for no apparent reason. An increase in bleeding rate up to 4–5 times a week has been noted for the last month. The patient was examined at the place of residence. With a diagnosis of Hemangioma of the nasal cavity she was admitted for examination and removal of the growth at the ENT Center «V. T. Lisovets Dynasty».

Anamnesis of life. The patient denied infectious and chronic diseases, as well as bad habits. Hereditary diseases were not established. Gynecological history: 1 birth in a natural way, without complications. Menopause from 52 years old, menopause was uneventful. An allergic history is not burdened.

Objective and instrumental examination. Upon admission to the ENT center, an objective and endoscopic examination was performed. Rhinoscopically, the nasal cavity was deformed, narrowed, a tuberous formation with uneven cyanotic contours in the front sections of the left lower nasal conch was determined. In some places the mucous membrane of the formation was ulcerated, areas of hemorrhages were noted. The surface of the formation was uneven, dilated, convoluted submucosal vessels were contouredon the surface. Mucosal infiltration was not determined.

On a series of MRI tomograms dated 12.24.2019, in the front sections of the nasal concha, on the right, a volumetric pathological formation with dimensions of about 10 × 12 mm, with tuberous contours, an inhomogeneous MR structure was determined. Bone structures were not affected. The neoplasm narrowed the lumen of the nasal cavity on the right. In the

parotid and submandibular salivary glands, pathological changes were not detected. Enlarged lymph nodes of the parotid and submandibular region were not determined. Conclusion: MR-picture of the pathological volumetric formation (blastomatous nature) of the nasal cavity on the right**.**

Treatment. On 01/21/2019 the patient underwent surgical removal of neoplasm within healthy tissues using a radioknife. An anterior nasal tamponade with a hemostatic preparation was performed. The postoperative period was uneventful.

A morphological study of surgical material No. 330/2019 yielded the following results: 1. A layer of mucous and submucosal tissue without signs of tumor growth. Microscopic examination determined a tumor with the same histological picture in the form of alveolar and solid areas, a branched network of blood vessels of the capillary type, fibrous tissue of various thicknesses. Tumor parenchyma was represented by epithelioid morphology cells with pronounced eosinophilic cytoplasm, a large nucleus with granular chromatin. Cells with a weakly expressed eosinophilic cytoplasm, with small monomorphic nuclei were also present.

Patient M. was discharged with a diagnosis of Paraganglioma of the nasal cavity. Condition after surgical treatment.

Further dynamic follow-up for 1, 3, and 6 months of tumor recurrence (growth of formation, bleeding, metastases) was not found.

CONCLUSIONS

The clinical picture of a neoplasm of the nasal cavity is often masked by the symptoms of chronic polypous rhinosinusitis, vasomotor and chronic hypertrophic rhinitis.

The doctor’s knowledge and the use of non-invasive diagnostic methods (MRI of the paranasal sinuses, endoscopy) allows you to timely diagnose paraganglioma of the nasal cavity with the subsequent selection of the right treatment tactics for this extremely rare pathology in otorhinolaryngology. This will prevent the development of complications, accelerate recovery and, as a result, improve the patient's quality of life.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хасанов Р. А. Параганглиома гортани. Описание клинического наблюдения / Р. А. Хасанов, Р. А. Азизян, Г.В. Унгиадзе и др. // Опухоли головы и шеи. – 2016. − № 6. – С. 67−70. doi: 10/17650/2222-1468-2016-6-6-67-70.
2. Кушнир Г. М. Каротидная хемодектома: клинический случай с благоприятным исходом после резекции общей сонной артерии / Г. А. Кушнир, М. М. Иошина, Е. А. Савчук, А. А. Микляев // Международный неврологический журнал. – 2012. − № 5 (51). – С. 72−75.
3. Алферова Ю. С. Современное представление о каротидной хемодектоме и эффективность методов ее лечения / Ю. С. Алферова, В. Д. Сурина, Н. В. Карпов // Казанский медицинский журнал. – 2017. − Т. 98, № 5. – С. 792−796. doi: 10/17750/KMJ2017-792/
4. Carroll W. Malignant carotid body tumor / W. Carroll, K. Stenson, S. Stringer // Head Neck. – 2004. – № 26(3). – P. 301–306. doi: 10.1002/hed.20017.
5. Zabel A. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy in the management of large chemodectomas of the skull base /A. Zabel, S. Milker-Zabel, P. Huber, D. Schulz-Ertner, W. Schlegel, M. Wannenmacher, J. Debus // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – № 58. – P.1445–1450. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.070.
6. Митин Ю.В. Первичное излучение тимпаноюгулярной парагангиломы. Вестн. оторинолар. – 1968. – № 2. – С.109–110.
7. Ketabchi S. Paraganglioma of the nasal cavity: a case report. /S. Ketabchi, D. Massi, R. Santoro, A. Franchi // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2003. – № 260. – P. 336–340. doi:10.1007/s00405-002-0569-4.
8. Granato L. Nasal paraganglioma: A case report and literature review / Lídio Granato, José Donato Próspero, Dino Martini Filho // Int Arch Otorinolaryngol. – 2013. – № 17 (1). – P. 92–95. doi: 10.7162/S1809-97772013000100016.
9. Nguyen Q.A. Malignant nasal paraganglioma: a case report and review of the literature. /Q. A. Nguyen, P. M. Gibbs, D. H. Rice// Otolaryngol Head Neck Surg. – 1995. – № 113. – P. 157–61.
10. Бежанова С. Д. Параганглиома гортани / С. Д. Бежанова, Р. А. Хасанов, А. И. Павловская, Е. А. Смирнова // Архив патологии. – 2017. – № 79 (5) – С. 34 – 37. doi: 10.17116/patol201779534-37.

REFERENCES

1. Khasanov, R. A., Azizyan, R. A., Ungiadzeetal, G. V. (2016). Paraganglioma of the larynx. Description of clinical observation. *Tumors of the head and neck, 6,* 67–70. doi:10/17650/2222-1468-2016-6-6-67-70.
2. Kushnir, G. M., Ioshina, M. M., Savchuk, E. A., Miklyaev A. A. (2012). Carotid chemodectoma: a clinical case with a favorable outcome after resection of the common carotid artery. *International Neurological Journal, 5 (51),* 72–75.
3. Alferova, Yu. S., Surin, V. D., Karpov, N. V. (2017). Current concept of a carotid chemodectome and the effectiveness of methods of its treatment. *Kazan Medical Journal, 98(5),* 792–796. doi: 10/17750/KMJ2017-792 /.
4. Carroll, W., Stenson, K., Stringer, S. (2004). Malignant carotid body tumor. *Head Neck, 26(3),* 301–306. doi:10.1002/hed.20017.
5. Zabel, A., Milker-Zabel, S., Huber, P., Schulz-Ertner, D., Schlegel, W., Wannenmacher, M., Debus, J. (2004). Fractionated stereotactic conformal radiotherapy in the management of large chemodectomas of the skull base. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 5,* 1445-1450. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.070.
6. Mitin Yu.V. (1968). Primary radiation of tympanoyugularparagangiloma. *Bulletin of otorhinolar, 2,* 109–110.
7. Ketabchi, S., Massi, D., Santoro, R., Franchi, A. (2003). Paraganglioma of the nasal cavity: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol, 260,* 336–340. doi: 10.1007/s00405-002-0569-4.
8. Granato, L., Donato Próspero, J., Martini Filho, D. (2013). Nasal paraganglioma: A case report and literature review. *Int Arch Otorinolaryngol, 17(1),* 92–95. doi:10.7162/S1809-97772013000100016.
9. Nguyen, Q. A., Gibbs, P. M., Rice, D. H. (1995). Malignant nasal paraganglioma: a case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg, 113,* 157–61.
10. Bezhanova, S. D., Khasanov, R. A., Pavlovskaya, A. I., Smirnova, E. A. (2017). Paraganglioma of the larynx. *Archive of Pathology, 79(5),* 34–37. doi: 10.17116/patol201779534-37.

ПАРАГАНГЛІОМА ПОРОЖНИНИ НОСА. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Попов М. М., Огнівенко О. В., Лісовець О. В., Сорокіна О. Г, Оленич В. Б.

Параганглюма – це одна з пухлин, яка рідко зустрічається в практиці оториноларинголога. Діагностика параганглюми включає КТ, МРТ, УЗД сцинтіграфію, артеріографію, біопсію, гістологічні дослідження. Основним методом лікування даного утворення є хірургічний.

Метою було описання рідкісного клінічного випадку параганглюми порожнини носа для визначення діагностичних заходів і тактики лікування в допомогу практичному лікарю.

Матеріали та методи. У Лор-центр «Династія імені В.Т. Лісовця» надійшла пацієнтка М., 52 роки, зі скаргами на періодичні кровотечі з носа, утруднене дихання правої половини носа. Проведено об'єктивне і ендоскопічне дослідження. На серії МР-томограм картина патологічного об'ємного утворення (бластоматозного характеру) порожнини носа справа.

Результати. Пацієнтці було виконано оперативне видалення утворення в межах здорових тканин із застосуванням радіоножа. Проведена передня тампонада носа тампоном Merocel з гемостатиком. Післяопераційний період протікав без ускладнень. При мікроскопічному дослідженні визначалася пухлина з однотипною гістологічної картиною у вигляді альвеолярних і солідних ділянок, гіллястої мережею кровоносних судин капілярного типу, фіброзної тканиною різної товщини. Паренхіма пухлини представлена клітинами епітеліоїдної морфології з вираженою еозинофільною цитоплазмою, великим ядром з зернистим хроматином. Також були присутні клітини зі слабко вираженою еозинофільної цитоплазмою, з дрібними мономорфними ядрами.

Висновки. У пацієнтки була діагностована рідкісна пухлина нейроектодермальної природи. Клінічна картина новоутворення порожнини носа часто маскується за симптомами хронічного поліпозного риносинуситу, вазомоторного і хронічного гіпертрофічного риніту. Даний клінічний випадок є цінним для практикуючого лікаря в плані особливості локалізації, діагностики та виборі коректної терапії для цієї категорії пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: параганглюма, порожнина носа, діагностика, лікування

ИНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Попов Микола Миколайович, д.мед.н., професор кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5759-9654

Огнівенко Олена Володимирівна, к.мед.н., доцент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: ognivo38@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3936-0305
Лісовець Олена Володимирівна, лікар-оториноларинголог, директор Лор-центра «Династія імені В. Т. Лісовця», вул. Мироносицька, 19-а, Харків, Україна, 61022, e-mail: lisovets.lor@gmail.com
Сорокіна Ольга Георгіївна, к.мед.н., доцент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: olga-sorokina@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6646-544X
Оленич Віра Бейбалаївна, к.мед.н., доцент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н.Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: olenichvera@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4776-1486

ПАРАГАНГЛИОМА ПОЛОСТИ НОСА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Попов Н. Н., Огнивенко Е. В., Лисовец Е. В., Сорокина О. Г, Оленич В. Б.

Параганглиома – это одна из опухолей, которая редко встречается в практике оториноларинголога. Диагностика параганглиомы включает КТ, МРТ, УЗИ сцинтиграфию, артериографию, биопсию, гистологические исследования. Основным методом лечения данного образования является хирургический.

Целью было описание редкого клинического случая параганглиомы полости носа для определения диагностических мероприятий и тактики лечения в помощь практическому врачу.

Материалы и методы. В Лор-центр «Династия имени В. Т. Лисовца» поступила пациентка М., 52 года, с жалобами на периодические кровотечения из носа, затрудненное дыхание правой половины носа. Проведено объективное и эндоскопическое исследование. На серии МР-томограмм картина патологического обьемного образования (бластоматозного характера) полости носа справа.

Результаты. Пациентке было выполнено оперативное удаление образования в пределах здоровых тканей с применением радионожа. Произведена передняя тампонада носа тампоном Merocel с гемостатиком. Послеоперационный период протекал без осложнений. При микроскопическом исследовании определялась опухоль с однотипной гистологической картиной в виде альвеолярных и солидных участков, ветвистой сетью кровеносных сосудов капиллярного типа, фиброзной тканью различной толщины. Паренхима опухоли представлена клетками эпителиоидной морфологии с выраженной эозинофильной цитоплазмой, крупным ядром с зернистым хроматином. Также присутствовали клетки со слабо выраженной эозинофильной цитоплазмой, с мелкими мономорфными ядрами.

Выводы. У пациентки была диагностирована редкая опухоль нейроэктодермальной природы. Клиническая картина новообразования полости носа зачастую маскируется за симптомами хронического полипозного риносинусита, вазомоторного и хронического гипертрофического ринита. Данный клинический случай является ценным для практикующего врача в плане особенности локализации, диагностики и выборе корректной терапии для этой категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: параганглиома, полость носа, диагностика, лечение

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Попов Николай Николаевич, д.мед.н., профессор кафедры общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5759-9654
Огнивенко Елена Владимировна, к.мед.н., доцент кафедры общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: ognivo38@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3936-0305
Лисовец Елена Владимировна, врач-оториноларинголог, директор Лор-центра «Династия имени В. Т. Лисовца», ул. Мироносицкая, 19-а, Харьков, Украина, 61022, e-mail: lisovets.lor@gmail.com
Сорокина Ольга Георгиевна, к.мед.н., доцент кафедры общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: olga-sorokina@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6646-544X
Оленич Вера Бейбалаевна, к.мед.н., доцент кафедры общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail : olenichvera@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4776-1486

UDC 616.126.4 DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-13

ARTHRITIS AS A MANIFESTATION OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

Uvarova K. H.

Introduction. Diagnosis of infective endocarditis is a challenging task for clinicians. The issue of early infective endocarditis detection is topical, since the mortality rate of this pathological condition is high; also, along with the classic symptoms of the disease, its atypical manifestations, so-called «masks» of infective endocarditis, often occur.

Objectives. The purpose of the work is to investigate one of infective endocarditis manifestations in the form of monoarthritis on the clinical case basis.

Materials and methods. The medical history, the laboratory and instrumental findings, Guidelines for the management of infective endocarditis 2015; Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, AHA 2015 (including update 2016).

Results. The patient, born in 1952, complains of the right foot pain, fever with chills, general weakness. Considers herself ill for 3 weeks. In connection with the right foot pain intensification, the patient was taken to a multidisciplinary hospital by the ambulance team and hospitalized to the therapeutic department. The anamnesis vitae is notable for her undergoing a procedure for curettage of the uterine cavity for an endometrial polyp half a year before the admission. The main diagnosis: Active mitral valve endocarditis due to Streptococcus haemolyticus. Mitral valve regurgitation stage III. Chronic coronary syndrome. Heart failure with preserved ejection fraction (EF 68 %). NYHA class II. Concomitant diagnosis: Mild anemia. Reactive arthritis. Deforming osteoarthrosis of the ankle joint. The treatment included: meronem 1 g 3 times daily intravenously (IV) and linezolidine 600 mg 2 times a day per os during 4 weeks; detoxification, cardiotropic, antiplatelet and anticoagulant therapy; proton pump inhibitors, diuretics, antifungal drugs.

Conclusion. Diagnosis of infective endocarditis is very challenging despite the presence of the specially developed diagnostic criteria. Given the polymorphic clinical manifestations of the disease and multiple organ damage, clinicians should be wary of the presence of infective endocarditis in patients with corresponding risk factors.

KEY WORDS: infective endocarditis, clinical diagnosis, arthritis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Karyna Uvarova, Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: karinaguvarova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3135-0778

INTRODUCTION

The annual incidence of infective endocarditis (IE) ranges from 1.5 to 11.6 cases per 100,000 person-years [1]. Given the high mortality rate from IE (survival at the stage of inpatient treatment is 14–22 %; within a year after diagnosis, even with the most currently effective therapy, – 20–30 % [2]), it is extremely important to detect this disease at the early possible stage of its development. To accomplish the latter task, one should remember and consider atypical symptoms of the manifestation of this pathological condition (IE «masks») in addition to the classical manifestations of IE.

OBJECTIVES

The purpose of the work is to investigate one of the manifestations of IE in the form of monoarthritis on the basis of the clinical case.

MATERIALS AND METHODS

The medical history, the laboratory and instrumental findings, Guidelines for the management recommendations of infective endocarditis 2015; Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, AHA 2015 (including update 2016).

RESULTS

Patient O., 67 years old. Upon admission to the hospital complained of pain in the right foot, due to which the patient couldn't stand;

© Uvarova K. H., 2020

increase in body temperature up to 40º C with chills, general weakness.

Anamnesis morbi. Considers herself ill for the past 3 weeks. About 2 weeks ago, she noticed a periodic increase in body temperature up to 40º C during the week, which was accompanied by chills; there was a sharp pain in the ankle joint of the right leg. She was taking paracetamol at the dose of 500 mg 2 times a day; as a result, the temperature was being decreased for a while. 05.11.19 due to intensification of the foot pain the patient called for an ambulance team. She was admitted to the Municipal non-commercial enterprise «Municipal clinical multidisciplinary hospital № 17» of Kharkov City Council and hospitalized to the therapeutic department.

Anamnesis vitae. According to the patient, about 6 months ago she underwent a procedure for curettage of the uterine cavity for an endometrial polyp. Before the first complaints appeared, she had led an active lifestyle, went in for sports (running, skiing). She disclaims pernicious habits, any allergic reactions. Denies hepatitis A, tuberculosis, sexually transmitted diseases. She also negates visiting places endemic for malaria.

Objective examination. General condition is stable. Consciousness is clear, posture is restricted due to severe pain in the right foot. Weight – 62 kg, height – 167 cm, BMI – 22, 23 kg/m^2. Body temperature is 37.3º C. Skin is somewhat pale, clean, dry. Mucous membranes are pale pink, clean, wet. Swelling of the right foot is noticed, palpation of the foot is sharply painful. Peripheral lymph nodes are not palpable. Thyroid gland is not enlarged on palpation.

Respiratory system: rhythmic breathing. Respiratory rate is 17/min. On percussion, above both lungs, percussion sound is clear. On auscultation, there is vesicular breathing in the lungs, no adventitious lung sounds.

Cardiovascular system: the apical impulse is determined in the V intercostal space 1.5 cm medially from the left midclavicular line, of moderate strength, with an area of about 2 cm^2. The borders of relative cardiac dullness are not extended. Heart rate (HR) – 82 bpm. Ps – 82 bpm, rhythmic, unstressed, of satisfactory filling, the same on the right and left hands. On auscultation, heart sounds are rhythmic, muffled tones are noted. Blood pressure (BP): on the right arm – 130/80 mm Hg, on the left arm – 135/84 mm Hg.

Gastrointestinal system: The tongue is wet, clean. Abdomen is symmetrical, participates in breathing actively. On superficial and deep palpation, the abdomen is soft, painless. The lower edge of the liver is smooth, painless, palpated at the level of the right costal arch. Spleen, kidneys are not palpable. Tapping sign is negative on both sides. Stool and diuresis are not changed.

Laboratory and instrumental tests. The results of laboratory and instrumental studies allowed to reveal: mild anemia, an increase in ESR up to 65 mm/h, leukocytosis with a shift in the leukocyte formula to the left with the appearance of young forms, toxic granulation of neutrophils; increased level of C-reactive protein up to 204 mg/l; normal values of antistreptolysin O, rheumatoid factor and seromucoids. According to the results of the three sets of blood cultures taken at 30-min intervals, the growth of *Streptococcus haemoliticus spp.* was obtained with the scale of sensitivity to antibacterial drugs.

Echocardiography: at the bottom of the medial mitral valve (MV) commissure, a threadlike formation of up to 1.5 cm in length was detected. Vegetation. Defect of the MV leaflet. Low degree dilatation of the left atrium cavity. MV regurgitation stage III. Ejection fraction (EF) 68 %.

Chest X-ray: without focal and infiltrative changes.

X-ray of the right foot in two projections: signs of deforming osteoarthrosis.

The main diagnosis: Active mitral valve endocarditis due to Streptococcus haemoliticus. Mitral valve regurgitation stage III. Chronic coronary syndrome. Heart failure with preserved ejection fraction (EF 68 %). NYHA class II.

Concomitant diagnosis: Mild anemia. Reactive arthritis. Deforming osteoarthrosis of the ankle joint.

Our patient received antibiotic therapy (meropenem 1 g 3 times daily IV, linezolidine 600 mg 2 times daily per os) for 4 weeks, as well as detoxification, cardiotropic, antiplatelet and anticoagulant therapy. Among the side effects during the treatment dizziness was noted. As a result of the therapy, the general condition of the patient improved: body temperature returned to normal, pain in the right foot decreased significantly – the patient moved independently with the help of walkers; there was also a decrease in the level of C-reactive

protein up to 2.9 mg/l, a decrease in the level of white blood cells and ESR; the three sets of blood culture 4 weeks after the start of treatment did not reveal the growth of microorganisms. Being discharged from the hospital, the patient was sent to the Heart Institute for surgical treatment.

DISCUSSION

IE is a rare infectious (mainly bacterial) disease that affects endocardium. IE risk factors are diverse. In developing countries, the most common condition predisposing to the occurrence of IE is rheumatic heart disease [3]. Due to the significant prevalence of artificial heart valve and cardioverter-defibrillators implantation, the latter contributes to an increase in the proportion of IE cases [4]. Mitral valve prolapse is also considered to be the predominant predisposing structural heart anomaly in developed countries [5]. Other risk factors include injecting drug use and human immunodeficiency virus infection [2]. Procedures associated with an increased IE risk comprise manipulations of the gums and periapical region of the teeth, as well as perforation of the oral mucosa, and the use of dental implants [6].

In 80 % of cases, streptococci and staphylococci are the causative agents of IE [7], however, recently the proportion of these microorganisms among all pathogens has changed. So, the percentage of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci prevalence increased [8; 9; 10], while the percentage of IE caused by streptococci of viridans group decreased [10; 17]. In addition, enterococci are the third among the leading causes of IE [11]. In about 10 % of IE cases, blood culture results are negative, mainly due to the use of antibacterial drugs during some time before the examination [7].

Typical clinical manifestations of IE in 90 % are common symptoms of fever with chills, decreased appetite and body weight. In 85 % of patients, cardiac murmurs are heard. Up to 25 % of patients suffer from embolic complications at the time of diagnosis [12]. The classic signs of IE are: Osler nodes (dense painful subcutaneous red nodules on the fingertips), Janeway lesions (small erythematous spots in the palms and soles), Lukin-Libman spots (hemorrhagic rashes on the skin, mucous membranes, conjunctival hemorrhages (spots), retinal hemorrhage), petechiae. In approximately half of IE cases, at least one of these symptoms occurs [13].

Given the multiple organ damage by a systemic infectious process, there is a polymorphic clinical picture of IE, and, consequently, late diagnosis of the disease in view of the low alertness of medical personnel regarding IE. Such «masks» of the pathologic process are pulmonary (in 20–90 % of patients), neurological (5–10 % of patients), rheumatologic (2–4% of patients), renal (3.5–4.8 % of patients), cardiological (2–4 % of patients), vascular (1.2–3 % of patients), hematological (1.6–2.2 % of patients), «acute abdomen» (0.5–1.5 % of patients), ocular (0.3 – 0.5 % of patients) [14].

Due to the activation of immune mechanisms that damage blood vessels in IE, a clinical picture that resembles that of systemic diseases of the connective tissue may develop, which requires differential diagnosis with those. One of IE «masks» is arthritis, the onset of symptoms of which can precede the classic picture of the disease for several months. «Rheumatic» manifestation of IE is observed in approximately 5–9 % of patients, that is usually seen in its subacute course [14]. Most often, the knee and hip joints are affected [15]. In subacute bacterial endocarditis, the damage of musculoskeletal system by the pathogen usually manifests with symptoms of acute septic asymmetric arthritis involving 1–3 joints [16].

CONCLUSIONS

Despite the developed criteria, the diagnosis of IE is still a difficult task, which is associated with the polymorphism of the clinical picture and multiple organ damage as a result of the generalized infectious process.

REFERENCES

1. Abdulhak, A., Baddour, L., Erwin, P., Hoen, B., Chu, V., Mensah, G., Tleyjeh, I. (2014). Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Global Heart, 9(1),* 131–143. doi:10.1016/j.mce.2014.01.002.
2. Kaura, A., Dworakowska, D., Dworakowski, R. (2017). Infective endocarditis-Cinderella in cardiology. *Kardiol Pol, 75 (10),* 965–74. doi:10.1016/j.mce.2014.01.002.

3. Watt, G., Lacroix, A., Pachirat, O., Bagget, H., Raoult, D., Fournier, P., Tattevin, P. (2015). Prospective comparison of infective endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. *The American journal of tropical medicine and hygiene, 92(4),* 871–874. doi:10.4269/ajtmh.14-0689.
4. Greenspon, A., Patel, J., Lau, E., Ochoa, J., Frisch, D., Ho, R. ... Kurtz, S. (2011). 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States: 1993 to 2008. *Journal of the American College of Cardiology, 58(10),* 1001–1006. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.033.
5. DeSimone, D., DeSimone, C., Tleyjeh, I., Correa de Sa, D., Anavekar, N., Lahr, B. ... Baddour, L. (2015). Association of mitral valve prolapse with infective endocarditis due to viridans group streptococci. *Clinical Infectious Diseases, 61(4),* 623–625. doi:10.1093/cid/civ375.
6. Chen, T., Yeh, Y., Chien, K., Lai, M., Tu, Y. (2018). Risk of infective endocarditis after invasive dental treatments: case-only study. *Circulation, 138(4),* 356-363. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033131.
7. Holland, T., Baddour, L., Bayer, A., Hoen, B., Miro, J., Fowler, V. (2016). Infective endocarditis. Nature reviews. *Disease primers, 2,* 16059. doi:10.1038/nrdp.2016.59.
8. Le Moing, V., Alla, F., Doco-Lecompte, T., Delahaye, F., Piroth, L., Chirouze, C. ... Vandenesch, F. (2015). Staphylococcus Aureus bloodstream infection and Endocarditis-a prospective cohort study. *PloS one, 10(5),* e0127385. doi:10.1371/journal.pone.0127385.
9. Federspiel, J., Stearns, S., Peppercorn, A., Chu, V., Fowler, V. (2012). Increasing US rates of endocarditis with Staphylococcus aureus: 1999-2008. *Archives of internal medicine. 172(4),* 363–365. doi:10.1001/archinternmed.2011.1027.
10. Duval, X., Delahaye, F., Alla, F., Tattevin, P., Obadia, J., Le Moing, V. ... Chirouze, C. (23012). Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *Journal of the American College of Cardiology, 59(22),* 1968–1976. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.029.
11. Pericás, J., Zboromyrska, Y., Cervera, C., Castañeda, X., Almela, M., Garcia-De-La-Maria, C. ... Llopis, J. (2015). Enterococcal endocarditis revisited. *Future microbiology, 10(7),* 1215–1240. doi:10.2217/fmb.15.46.
12. Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M., Bongiorni, M., Casalta, J., Del Zotti, F. ... Miro, J. (2015). 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal, 36(44),* 3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
13. Hitzeroth, J., Beckett, N., Ntuli, P. (2016). An approach to a patient with infective endocarditis. *SAMJ: South African Medical Journal, 106(2),* 145–150. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i2.10327.
14. Lobzin, Yu. V., Levina, A.S. (2015). Klinicheskie maski infekczionnogo endokardita. *Zhurnal infektologii, 7(2),* 14–20. [Russian]. doi:10.22625/2072-6732-2015-7-2-14-20.
15. Lieber, S., Shmerling. R., Moore, A., Fowler, M., Nasrullah, K., Paz, Z. (2016). Infective Endocarditis with Septic Arthritis: A Single-Center Experience [abstract]. *Arthritis Rheumatol, 68 (suppl 10).* Retrieved from https://acrabstracts.org/abstract/infective-endocarditis-with-septic-arthritis-a-single-center-experience/. Accessed February 28, 2020.
16. Soor, P., Sharma, N., Rao, C. (2017). Multifocal septic arthritis secondary to infective endocarditis: a rare case report. *Journal of orthopaedic case reports, 7(1),* 65. doi:10.13107/jocr.2250-0685.692.
17. Baddour, L., Wilson, W., Bayer, A, Fowler, V., Tleyjeh, I., Rybak, M. ... Bolger, A. (2015). Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation, 132(15),* 1435-1486. doi:10.1161/CIR.0000000000000296.

АРТРИТ ЯК МАНІФЕСТАЦІЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

Уварова К. Г.

Вступ. Діагностика інфекційного ендокардиту є важким завданням для лікарів-клініцистів. Проблема раннього виявлення інфекційного ендокардиту стоїть гостро через високий рівень смертності від цього патологічного стану; до того ж, поряд із класичними симптомами захворювання мають місце атипові його прояви, так звані «маски» інфекційного ендокардиту.

Мета роботи. На підставі клінічного випадку розглянути один із варіантів маніфестації інфекційного ендокардиту у вигляді моноартрита.

Матеріали та методи. Дані анамнезу, лабораторно-інструментального обстеження, Рекомендації Guidelines for the management of infective endocarditis 2015; Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, AHA 2015 (including update 2016).

Результати. Пацієнтка, 1952 р. н., скаржиться на біль у правій стопі, лихоманку з ознобом, загальну слабкість. Вважає себе хворою протягом 3 тижнів. У зв'язку з посиленням болю у стопі хвора бригадою швидкої медичної допомоги була доставлена до багатопрофільного стаціонару і госпіталізована до терапевтичного відділення. Анамнез життя заслуговує на увагу тому, що за півроки до надходження до стаціонару хворій було проведено процедуру кюретажу порожнини матки з метою видалення поліпа ендометрію. Був виставлений основний діагноз: Активний бактеріальний ендокардит мітрального клапану, викликаний Streptococcus haemolyticus. Мітральна регургітація III ст. Хронічний коронарний синдром. Серцева недостатність зі збереженою скорочувальною функцією лівого шлуночка (фракція викиду 68 %). NYHA клас II. Супутній діагноз: Анемія легкого ступеня. Реактивний артрит. Деформуючий остеоартроз гомілкового суглобу. Проведена терапія включала: меронем 1 г 3 рази на добу в/в крапельно і лінезолідін 600 мг 2 рази на день per os протягом 4 тижнів; дезінтоксикаційну, кардіотропну, антиагрегантну та антикоагулянтну терапію; інгібітори протонної помпи, діуретики, протигрибкові препарати.

Висновки. Діагностика інфекційного ендокардиту складає великі труднощі, незважаючи на наявність спеціально розроблених діагностичних критеріїв. З огляду на поліморфізм клінічних проявів захворювання і поліорганність ураження, лікарям-клініцистам слід бути пильними щодо наявності інфекційного ендокардиту у пацієнтів з відповідними факторами ризику.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфекційний ендокардит, клінічна діагностика, артрит

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Уварова Карина Геннадіївна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, площа Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: karinaguvarova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3135-0778

АРТРИТ КАК МАНИФЕСТАЦИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Уварова К. Г.

Введение. Диагностика инфекционного эндокардита является трудной задачей для врачей-клиницистов. Проблема раннего выявления инфекционного эндокардита стоит остро из-за высокого уровня смертности от данного патологического состояния; к тому же, наряду с классическими симптомами заболевания имеют место атипичные его проявления, так называемые «маски» инфекционного эндокардита.

Цель работы. На основании клинического случая рассмотреть один из вариантов манифестации инфекционного эндокардита в виде моноартрита.

Материалы и методы. Данные анамнеза, лабораторно-инструментального обследования, Рекомендации Guidelines for the management of infective endocarditis 2015; Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, AHA 2015 (including update 2016).

Результаты. Пациентка, 1952 г. р., предъявляет жалобы на боль в правой стопе, лихорадку с ознобом, общую слабость. Считает себя больной в течение 3 недель. В связи с усилением боли в стопе больная бригадой скорой медицинской помощи была доставлена во многопрофильный стационар и госпитализирована в терапевтическое отделение. Анамнез жизни примечателен тем, что за полгода до госпитализации больной проводилось выскабливание полости матки по поводу полипа эндометрия. Был выставлен основной диагноз: Активный бактериальный эндокардит митрального клапана, вызванный Streptococcus haemolyticus. Митральная регургитация III ст. Хронический коронарный синдром. Сердечная недостаточность с сохраненной сократительной функцией левого желудочка (фракция выброса 68 %). NYHA класс II. Сопутствующий диагноз: Анемия легкой степени. Реактивный артрит. Деформирующий остеоартроз голеностопного сустава. Проведенная терапия включала: меронем 1 г 3 раза в сутки в/в капельно и линезолидин 600 мг 2 раза в день per os в течение 4 недель дезинтоксикационную, кардиотропную, антиагрегантную и антикоагулянтную терапию; ингибиторы протонной помпы, диуретики, противогрибковые препараты.

Выводы. Диагностика инфекционного эндокардита составляет большие трудности, несмотря на наличие специально разработанных диагностических критериев. Учитывая полиморфизм клинических проявлений заболевания и полиорганность поражения, врачам-клиницистам следует быть

настороженными в отношении инфекционного эндокардита у пациентов с соответствующими факторами риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфекционный эндокардит, клиническая диагностика, артрит

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Уварова Карина Геннадьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: karinaguvarova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3135-0778

Review

УДК 615.357.814.53.03:616-092.19 *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-14*

МЕЛАТОНИН: КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ИММУНОЛОГИИ

Лядова Т. И., Попов Н. Н., Дорош Д. Н.

Вступление. В течение долгого времени ВИЧ ассоциировался с рядом воспалительных, инфекционных и опухолевых заболеваний кожи. В эпоху антиретровирусной терапии исследователи обнаружили еще больше связи между кожными заболеваниями и хронической иммуносупрессией. В частности, клиницисты по-прежнему сталкиваются с тенденцией развития трудно контролируемых вирусных инфекций, хронического воспаления кожи и зуда у людей, живущих с ВИЧ.

Цель. В этой статье обобщаются последние обновления в области иммунологии, дерматологии и ВИЧ, раскрывая потенциал перспективного вещества мелатонина и его эффективности при лечении герпесвирусных заболеваний кожи в качестве альтернативного иммуномодулятора.

Материалы и методы. Комплексный поиск литературы был проведен в июле 2020 года при помощи электронных баз данных PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials, ResearchGate и Cocharane Library.

Результаты. В этот обзор включено двадцать четыре статьи, где отображены модулирующие свойства мелатонина и была установлена его эффективность при лечении заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. Установлено, что мелатонин оказывает регуляторное действие на иммунную систему и непосредственно усиливает иммунный ответ, улучшая пролиферацию и созревание натуральных киллеров, Т и В-лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов, а также активирует рецепторы комплемента.

Выводы. В настоящее время течение дерматологических проявлений, ассоциированных с вирусами группы герпеса, к сожалению, остаётся неблагоприятным и сохраняется с высоким коэффициентом смертности, поэтому разработка новых подходов к оказанию медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией остается всё ещё актуальной. Последние научные данные свидетельствуют о высокой эффективности мелатонина при лечении заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. Изучение его эффектов при дерматологических проявлениях герпесвирусных инфекций на фоне ВИЧ является перспективным и необходимым для расширения лекарственного обеспечения, лечения коморбидных состояний и улучшения качества жизни каждого пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус иммунодефицита человека, герпесвирусные заболевания кожи, цитокины, иммуномодуляторы, мелатонин

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лядова Татьяна Ивановна, д.мед. н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободи, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9255-6019

Попов Николай Николаевич, д. мед. н., профессор кафедры общей и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5759-9654

Дорош Диана Николаевна, ассистент кафедры общей и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4461-8051

ВВЕДЕНИЕ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) уже давно ассоциируется с рядом воспалительных, инфекционных и неопластических заболеваний кожи. В эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) появилось еще больше данных о связи между кожными проявлениями и хронической иммуносупрессией. С увеличением выживаемости с ВААРТ и улучшением общего состояния здоровья больных с ВИЧ, преобладают дерматологические проявления. В

© *Лядова Т. И., Попов Н. Н., Дорош Д. Н.*, 2020

частности, клиницисты сталкиваются с тенденцией трудно контролируемых герпесвирусных инфекций [1].

По данным ВОЗ около 90 % жителей Земли инфицированы вирусами герпеса (Herpesviridae) различных типов. Herpesviridae – это большое семейство ДНК вирусов, которые вызывают заболевания у людей и животных [2]. В 2009 году семья Herpesviridae была причислена к порядку Herpesvirales. [3]. В настоящий момент насчитывается 3 семейства, 3 подсемейства (включая один неопределенный), 17 родов, 90 видов и 48 неопределенных вирусов [4]. Исходя из таких биологических свойств, как характеристики роста и тканевого тропизма, герпесвирусы можно дальше разделить на три подсемейства: альфа (α), бета (β) и гамма (γ) [4]. Заболевания человека вызывают восемь видов Herpesviridae; альфа-подсемейство охватывает нейротропные вирусы и включает вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1), вирус простого герпеса второго типа (ВПГ-2) и вирус варицеллы зостер (ВГЧ-3) [5]. Вирусы бета-подсемейства способны вызвать инфекционный процесс в различных типах клеток и тканей и включают цитомегаловирус человека (ЦМВ), вирус герпеса человека шестого типа (ВГЧ-6) и вирус герпеса человека седьмого типа (ВГЧ-7). Члены подсемейства гамма являются лимфотропными вирусами и содержат вирусы Эпштейна-Барра (ВЭБ), вирус герпеса человека восьмого типа (ВГЧ-8) [5].

Наиболее распространенными дерматологическими проявлениями ВИЧ является ВПГ-1 и ВПГ-2 [6], клиническое течение которых, как правило, характеризуется отягощенными проявлениями: нетипичной устойчивой сыпью с веррукозными элементами, эрозиями и глубокими язвами [1]. Герпес зостер (ГЗ; опоясывающий лишай, ОЛ) возникает вследствие реактивации скрытого вируса варицеллы зостер, и, как правило, характеризуется односторонней болезненной везикулярной сыпью, которая возникает вдоль пораженных нервных ветвей [7]. ОЛ по-прежнему является ведущей сопутствующей инфекцией у больных с ВИЧ и СПИД [8], вызывая возникновение тяжелых состояний, включая диссеминированные дерматиты, генерализацию инфекционного процесса [9] и системное участие в патогенезе заболевания [10]. Отягощение таких дерматологических проявлений возникает на фоне окислительного стресса вследствие избыточной продукции окислителей, а также снижения уровней антиоксидантов и повышения продукции воспалительных медиаторов [11], вследствие чего высыпания приобретают более устойчивый характер и необычную морфологию: веррукозные и гиперкератотические элементы сыпи [12]. Вклад вируса Эпштейна Барра и ВГЧ-8 в развитие некоторых типов злокачественных лимфом (ЗЛ), возникающих на фоне ВИЧ, был широко изучен с начала эпидемии ВИЧ 35 лет назад. Внедрение ВААРТ в 1996 году резко изменило частоту злокачественных заболеваний, связанных с ВИЧ, но тем не менее, ЗЛ продолжают оставаться основной группой злокачественных заболеваний и наиболее частой причиной смертности от рака, наблюдаемых у ВИЧ-инфицированных лиц [13].

Известно, что окислительный стресс вносит свой негативный вклад в патогенез различных заболеваний. Действительно, новейшие исследования продемонстрировали, что окислительный стресс и воспаление тесно связаны между собой. Синергетический эффект от повышения уровня окислителей и увеличения продукции воспалительных цитокинов в конце концов приводит к чрезмерному окислительному стрессу, дисбалансу иммунных и воспалительных реакций и, следовательно, гибели клеток вследствие различных воспалительных заболеваний, таких как инфекции, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания, злокачественные новообразования, а также старение [14]. Поэтому, анализ и поиск веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, а также изучение вышеупомянутых иммунологических эффектов удерживает фокус внимания исследователей во всем мире.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Изучение мелатонина, как перспективного вещества, активно проводится в течение многих лет в различных областях медицины. Этот интерес объясняется его уникальными особенностями, связанными с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Сначала, мелатонин (МТ, N-ацетил-5-метокси-триптамин) считался

исключительно шишковидного происхождения, но последние исследования показали, что синтез МТ происходит во многих органах и системах, поэтому он, очевидно, имеет множество различных функций. Таким образом, МТ – это молекула, которая регулирует циркадные денно-ночные ритмы и сезонные биоритмы [15], играет важную роль в кроветворной системе и стимулирует тромбопоэз [16, 17]. Кроме того, исследования показали, что кожа млекопитающих имеет полностью функционирующую мелатонинергическую систему [18], а концентрация МТ в коже в несколько раз выше, чем в плазме [19]. Также, в исследованиях было установлено, что уровень МТ в сыворотке крови резко возрастает во время беременности таким образом, что его значение в 100 раз выше в третьем триместре по сравнению со здоровыми небеременными женщинами [20]. Наконец, МТ играет важную роль в иммунной системе, а рецепторы МТ экспрессируются на мембране иммунных клеток [21].

В последние годы клиницисты сообщают об эффективности лечения рака мелатонином [22–26] и его онкостатических свойствах. Кроме прямой противоопухолевой активности, уже доказаны эффекты иммуномодуляции в химиотерапии онкологических процессов, усиливая ее терапевтическую эффективность и снижая токсичность лечения [27]. Кроме этого, изучено влияние МТ у пациентов с герпесвирусной инфекцией как альтернатива терапии ацикловиром. Исследования показали, что эффективность этих методов лечения сравнивается с преобладанием у мелатонина [28]. Сегодня активно изучается роль мелатонина и у ВИЧ-положительных пациентов, а также его терапевтическое действие: выявлено снижение уровня МТ в слюне у ВИЧ-положительных пациентов и оценены его эффекты у больных СПИДом, которые применяли антиретровирусную терапию. В результате продемонстрировано благоприятное воздействие на нарушение обмена веществ у больных СПИДом: улучшение липидного состава крови и снижение активности окислительного стресса [29]. Множество исследований доказывают терапевтическую эффективность при состояниях, сопровождающихся иммуносупрессией с использованием МТ в виде комбинированной, моно- и адъювантной терапии [30–40]. Однако иммуномодулирующий эффект мелатонина при заболеваниях, сопровождающихся такими состояниями отдельно не изучался. Последние открытия подтверждают необходимость дальнейшего углубленного изучения функций МТ и его роли в регуляции развития воспаления и иммунного ответа. Как известно, в этих процессах принимают участие цитокины, которые являются важнейшими мишенями иммунодиагностики широкого круга заболеваний человека. И, безусловно, взаимодействие МТ и интерлейкинов (ИЛ) вызывает исключительный интерес.

Синтез цитокинов является индуцибельным процессом. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей [41]. При развитии системного воспаления цитокины проявляют спектр биологической активности и влияют на функционирование практически всех систем организма. Так, ИЛ-28, ИЛ-29 имеют противовирусную активность, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие [41]. Отдельного внимания заслуживает ИЛ-31, который был открыт в 2004 г. По химическому строению это белок с четырьмя цепями, обладающий незначительной гомологией с ИЛ-6. Клетками продуцентами являются CD4+-клетки, особенно Th2-клетки, тучные клетки, дендритные клетки, моноцитами/макрофагами. Прежде всего, его биологическое действие распространяется на кожу, легкие, нервную систему, кишечник. В отличие от других цитокинов семейства ИЛ-6, ИЛ-31 не использует рецептор gp130, а имеет свой собственный — ИЛ-Р31А [41].

Продемонстрировано, что МТ модулирует иммунную функцию в широком диапазоне типов онкологического процесса за счет активации цитокиновой системы, которые в свою очередь ингибируют рост опухолей. Кроме того, стимулируя цитототоксическую активность макрофагов и моноцитов, МТ играет ключевую роль в защите хозяина против прогрессирования неоплазии [42]. Когда макрофаги

подвергаются воспалительным раздражителям, они выделяют цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF), IL-1, IL-6, IL-8 та IL-12 [43]. Воспалительная реакция благоприятна для хозяина, когда вышеуказанные цитокины продуцируются в соответствующих количествах, но токсична, когда они продуцируются нерегулированным способом. Например, чрезмерная выработка IL-1β и TNF вызывает острую генерализованную воспалительную реакцию, характерную для септического шока и полиорганной недостаточности [44].

Особое внимание вызывают малоизученные провоспалительные ИЛ-18 и ИЛ-21, которые активируют специфический иммунитет [41]. Интерлейкин 18 – член семейства ИЛ-1 с плейотропным действием. Он запускает воспаление, повышая уровни таких цитокинов, как ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6. Основные функции ИЛ-18: 1) индукция пролиферации Th1; 2) позитивная регуляция экспрессии рецепторов к ИЛ-2; 3) запуск продукции ИФγ, ФНОα, ГМ-КСФ; 4) повышение цитотоксичности Т-клеток и натуральных киллеров; 5) повышение продукции ИФγ натуральными клетками [41]. Интерлейкин 21 – гомологичен ИЛ-2, 4 и 15. Он продуцируется активированными Т-клетками и влияет на пролиферацию Т- и В-клеток, цитолитическую активность натуральных киллеров. ИЛ-21 снижает отвечаемость на ИЛ-12 развивающихся Th-клеток путем специфического снижения STAT4. ИЛ-21 блокирует активацию и созревание дендритных клеток [41].

ВЫВОДЫ

На данном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции, течение заболевания определяется дерматологическими проявлениями, ассоциированными с вирусами группы герпеса, течение которых, к сожалению, остаётся неблагоприятным и сохраняется с высоким коэффициентом смертности, несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии [45], поэтому разработка новых подходов к оказанию медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией в настоящее время остается все еще актуальной. Учитывая, что МТ оказывает регуляторное действие на иммунную систему и непосредственно усиливает иммунный ответ, улучшая пролиферацию и созревание натуральных киллеров, Т и В-лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов [46], а также данные о том, что МТ активирует рецепторы комплемента 3, МНС классов I и класса II, и антигенов CD4 в макрофагах [47], исследование соотношения показателей ИЛ-18, ИЛ-21, ИЛ-28, ИЛ-29, ИЛ-31 до и после вмешательства МТ может точно продемонстрировать эффективность его иммуномодулирующего эффекта у пациентов с ВИЧ. Таким образом, изучение корреляционной зависимости уровня цитокинов относительно уровня МТ является целесообразным, перспективным и необходимым для расширения лекарственного обеспечения, лечения коморбидных состояний и улучшения качества жизни каждого пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Munawwar A. Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression / Munawwar A., Singh S. // Journal of Laboratory Physicians. – 2016. – Jan-Jun. – 8 (1). – 5–18. doi: 10.4103/0974-2727.176228
2. Roizman B. Herpesviridae. Fields Virology 3rd ed. / B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley et al., eds. // Lippencott-Raven, Philadelphia, – 1996 – pp. 2221–2230. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Herpesviridae&author=B..%20Roizman&pages=2221-2230&publication_year=1996
3. Mettenleiter T. C. Herpesvirus assembly: An update / Mettenleiter T. C., Klupp B. G., Granzow H. // Virus Res. –2009 – 143(2) – 222–34. DOI: 10.1016/j.virusres.2009.03.018.
4. Davison A. J. Herpesvirus systematic / Davison A. J. // Vet Microbiol – 2010 – 143:52–69. DOI: 10.1016/j.vetmic.2010.02.014
5. Davison A. J. Overview of classification. Chapter 1. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge University Press; 2007. pp. 1–8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47406/
6. Masur H., Michelis M. A., Greene J. B., Onorato I., Stouwe RAV., Holzman R. S., Wormser G., Brettman L., Lange M., Murray HW., Cunningham R. S. An outbreak of community acquired pneumocystis carinii pneumonia: inital manifestation of cellular immune dysfunction / Masur H., Michelis M. A., Greene J. B.,

Onorato I., Stouwe RAV., Holzman R. S., Wormser G., Brettman L., Lange M., Murray HW., Cunningham R. S. // N Engl J Med – 1981 – 305 c. 1431–1438. DOI: 10.1056/NEJM198112103052402.
7. И. И. Мавров. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. Пособие для врачей, интернов и студентов. – 2007. – 792 с. 310.
8. Gross G. Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases / Gross G., Stephen K. // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011 – pp. 301–318 https://www.springer.com/gp/book/9783642146626#aboutAuthors
9. Saple D. S. AIDS. Textbook and Atlas of Dermatology. 1st ed. Saple D. S., Maniar J. K., // Bhalani; Bombay. – 1994. – pp. 1283–1299. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=IADVL+Textbook+and+Atlas+of+Dermatology&author=DS+Saple&author=JK+Maniar&publication_year=1994&
10. Tappero J. W. Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus / J W Tappero, B A Perkins, J D Wenger, and T G Berger // Clinical Microbiology Reviews. –1995. – 440–450. PMCID: PMC174635. PMID: 7553576
11. Bauer M. E. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence / Bauer M. E., De la Fuente M. // Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. Oxid Med Cell Longev. – (2016. – 158: 27–37. 5276130.
12. Grossman M. C. Chronic hyperkeratotic herpes zoster and human immunodeficiency virus infection (review) / Grossman M. C., Grossman M. E. // J Am Acad Dermatol. – 1993. – 306–308. DOI: 10.1016/0190-9622(93)70041-q.
13. Serinsöz Fend. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. Semin Diagn Pathol. – 2017. – 34(4). – 352–363. doi: 10.1053/j.semdp.2017.04.003.
14. Treatments Li Zuo et al. Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel / Treatments Li Zuo et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – 20(18). – 4472. doi: 10.3390 / ijms20184472
15. Bubenik G. A. The Effect of Orally Administered Melatonin on the Seasonality of Deer Pelage Exchange, Antler Development, LH, FSH, Prolactin, Testosterone, T3, T4, Cortisol, and Alkaline Phosphatase. / Bubenik G. A., Smith P. S., Schams D. // J. Pineal Res. – 1986. – 3. – 331–349. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00756.x.
16. Hameed E. NMelatonin Improves Erythropoietin Hyporesponsiveness via Suppression of Inflammation / Hameed E. // Rev Recent Clin Trials. 1. – 2019. – 4(3). – 203–208. DOI: 10.2174/1574887114666190528120357
17. N Kouhi Habibi. The Protective Effects of Melatonin on Blood Cell Counts of Rectal Cancer Patients Following Radio-Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial / N Kouhi Habibi, A Shabestani Monfared, K Ebrahimnejad Gorji. // Clin Transl Oncol. – 2019. – Jun; 21 (6). – 745–752. DOI: 10.1007/s12094-018-1977-2. Epub 2018 Nov 12.
18. Slominski A. Serotoninergic and melatoninergic systems are fully expressed in human skin / Slominski A., Pisarchik A., Semak I., Sweatman T., Wortsman J., Szczesniewski A., Slugocki G., McNulty J., Kauser S., Tobin D.J., et al. // FASEB J. – 2002; – 16. – 896–898. DOI: 10.1096/fj.01-0952fje.
19. Gaudet S.J. Identification and characterization of two isozymic forms of arylamine n-acetyltransferase in syrian hamster skin / Gaudet S.J., Slominski A., Etminan M., Pruski D., Paus R., Namboodiri M.A.A. // J. Investig. Dermatol. – 1993. – 101. – 660–665. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12371672.
20. Helen F Galley. Melatonin in Pregnancy (MEL-P2) / Helen F Galley, Andrea Woolneret al. // US National Library of Medicine. – 2018. NCT03609086.
21. M. Kadena. Microarray and gene co-expression analysis reveals that melatonin attenuates immune responses and modulates actin rearrangement in macrophages. / M. Kadena, Y. Kumagai, A. Vandenbon, H. Matsushima, H. Fukamachi, N. Maruta, et al. // Biochem Biophys Res Commun. – 2017. – 485 pp. – 414–420. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.063.
22. P. Lissoni. Randomized Study With the Pineal Hormone Melatonin Versus Supportive Care Alone in Patients With Brain Metastases Due to Solid Neoplasms. / P. Lissoni, S. Barni, A. Ardizzoia. A. // ACS Journals. Cancer. – 1994. – Feb 1; – 73(3): – 699–701. DOI: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<699::aid-cncr2820730332>3.0.co;2-l.
23. P. Lissoni. Anti-angiogenic Activity of Melatonin in Advanced Cancer Patients / P. Lissoni, F Rovelli, F Malugani // Neuro Endocrinol Lett. – 2001. – 22(1). – 45–7. PMID: 11335879
24. P. Lissoni. Biochemotherapy. With Standard Chemotherapies Plus the Pineal Hormone Melatonin in the Treatment of Advanced Solid Neoplasms. Pathol Biol (Paris). Apr-May 2007; 55 (3–4):201–4. doi: 10.1016/j.patbio.2006.12.025. Epub 2007 Apr 18.

25. P. Lissoni. Five Years Survival in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemotherapy Alone or Chemotherapy and Melatonin: A Randomized Trial / P. Lissoni, M. Chilelli, S. Villa // J Pineal Res. – 2003. – Aug. – 35(1). – 12–5. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2003.00032.x.
26. Kittipong Onseng, Nutjaree Pratheepawanit Johns. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. J Altern Complement Med. – 2017. – Dec; 23 (12). – 957–963. DOI: 10.1089/acm.2017.0081.
27. Merav A. Ben-David. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial // Merav A. Ben-David, Ruth Elkayam, Ilana Gelernter // Isr Med Assoc J. – Mar-Apr – 2016. – 18(3–4). – 188–92. PMID: 27228641
28. Odilon da Silva Nunes. Regression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: Comparison with Acyclovir. J Pineal Res. – 2008. –May; 44 (4) – 373–8. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00538.x.
29. F. R. Nerone et al. Effects of Melatonin on Metabolic Abnormalities in HIV Patients Treated with Antiretroviral Drugs. Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences 21 (1): 1–10, – 2019; – Article no. JAMPS.49734 ISSN: 2394-1111
30. Gabriela B. Efficacy of melatonin, IL-25 and siIL-17B in tumorigenesis-associated properties of breast cancer cell lines. / Gabriela B. Gelaleti, Thaiz F Borin, Larissa B Maschio-Signorin // Life Sci. – 2017 Aug 15. – 183. – 98–109. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.06.013. Epub 2017 Jun 15.
31. Lissonil P. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma / P. Lissonil, S. Barnil, G. Tancinil. // Br J Cancer. – 1994 Jan. – 69(1). – 196–9. DOI: 10.1038/bjc.1994.34.
32. A. G. de Matos Cavalcante. Melatonin Reduces Lung Oxidative Stress in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / A. G. de Matos Cavalcante // J Pineal Res. – 2012 Oct. – 53 (3). – 238–44. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
33. Alamili M. Melatonin Suppresses Markers of Inflammation and Oxidative Damage in a Human Daytime Endotoxemia Model / Alamili M. // J Crit Care. – 2014 Feb. – 29 (1). –184. – e9-184.e13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.09.006. Epub 2013 Oct 17.
34. Alamdari N. M. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Related to the Effects of Melatonin on Oxidative Stress and Inflammatory Parameters of Obese Women / N. M. Alamdari // Horm Metab Res. – 2015. – Jun. – 47(7). – 504–8. DOI: 10.1055/s-0034-1384587. Epub 2014 Aug 15.
35. B Hernández-Velázquez. Effects of Melatonin on the Acute Inflammatory Response Associated With Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / B Hernández-Velázquez // Rev Gastroenterol Mex. – Jul-Sep 2016. – 81(3). – 141–8. DOI: 10.1016/j.rgmx.2016.03.003. Epub 2016 Jun 16.
36. Zhao Z. The Protective Effect of Melatonin on Brain Ischemia and Reperfusion in Rats and Humans: In Vivo Assessment and a Randomized Controlled Trial / Z Zhao // J Pineal Res. –2018. – Nov; 65(4). – e12521. DOI: 10.1111/jpi.12521. Epub 2018 Sep 30.
37. Sánchez-López A. L. Efficacy of Melatonin on Serum Pro-inflammatory Cytokines and Oxidative Stress Markers in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis / A L Sánchez-López // Arch Med Res. – 2018. – Aug; 49(6). – 391–398. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.12.004. Epub 2018 Dec 27.
38. Yosefifard M. A. Randomized Control Trial Study to Determine the Effect of Melatonin on Serum Levels of IL-1β and TNF-α in Patients with Multiple Sclerosis / Yosefifard M. A // Iranian journal of allergy, asthma and immunology. – 2019. – 18(6). – 649–654.
39. Panah F. The Effect of Oral Melatonin on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Transplant Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial / F Panah // Transpl Immunol. – 2019. – Dec; 57. – 101241. DOI: 10.1016/j.trim.2019.101241. Epub 2019 Aug 22.
40. Bazyar H. The Effects of Melatonin Supplementation in Adjunct With Non-Surgical Periodontal Therapy on Periodontal Status, Serum Melatonin and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Chronic Periodontitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / H Bazyar // Inflammopharmacology. – 2019. – Feb, 27 (1). – 67–76. DOI: 10.1007/s10787-018-0539-0.
41. Сташкевич Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособие [Текст] /Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. – Челябинск: Цицеро. – 82 с. Челябинск Цицеро 2016. с. 8–15.
42. Neri B. Melatonin as Biological Response Modifier in Cancer Patients / B. Neri, V de Leonardis, M T Gemelli // Anticancer Res. Mar-Apr 1998;18(2B):1329-32. PMID: 9615811
43. Duque G. A. Macrophage Cytokines: Involvement in Immunity and Infectious Diseases. / G. A. Duque, A. Descoteaux. // Front Immunol. – 2014. – 5. – 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.

44. Beutler B. A. The role of tumor necrosis factor in health and disease / Beutler B. A. // J Rheumatol Suppl (1999) –1994. –57. – 16–21.
45. Camila K. What is the mortality rate for herpes zoster (shingles)? / Camila K. Janniger, et al. // S. C. Jan 25 – 2019. https://www.medscape.com/answers/1132465-40968/what-is-the-mortality-rate-for-herpes-zoster-shingles
46. Miller S. R. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer / Miller, S. R. Pandi-Perumal, A. I. Esquifino, D. P. Cardinali, G.J.M. Maestroni. // Int. Medscape. J. Exp. Pathol. – 87 – 2006 – 81–87. https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006. 00474.x
47. Kaur C. Effects of melatonin on macrophages/microglia in postnatal rat brain. / C. Kaur, E.A. Ling. // J. Pineal Res. – 26. – 1999. – 158–168. https://doi.org/10.1111/j.1600-079x. 1999.tb00578.x

REFERENCES

1. Munawwar, A., Singh S. (2016). Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression. *Journal of Laboratory Physicians. Jan-Jun; 8 (1),* 5–18. doi: 10.4103/0974-2727.176228
2. Roizman, B. (1996). Herpesviridae. *Fields Virology 3rd ed*. (B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley et al., eds.), Lippencott-Raven, Philadelphia, 2221–2230. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Herpesviridae&author=B..%20Roizman&pages=2221-2230&publication_year=1996
3. Mettenleiter, T. C., Klupp, B. G., Granzow, H. (2009). Herpesvirus assembly: An update. *Virus Res. 143 (2),* 222–34. doi: 10.1016/j.virusres.2009.03.018.
4. Davison, A. J. (2010). Herpesvirus systematics. *Vet Microbiol. 143,* 52–69. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.02.014
5. Davison, A. J. (2007). Overview of classification. Chapter 1. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. *Cambridge University Press*, 1–8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47406/
6. Masur, H., Michelis, M. A., Greene, J. B., Onorato, I., Stouwe, R. A. V., Holzman, R. S., Wormser, G., Brettman, L., Lange, M., Murray, H. W., Cunningham, R. S. (1981). An outbreak of community acquired pneumocystis carinii pneumonia: inital manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med. 305,* 1431–1438. doi: 10.1056/NEJM198112103052402
7. I. I. Mavrov. (2007). Osnovy diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologii. Posobie dlya vrachej, internov i studentov. *792,* 310.
8. Gross, G., Stephen, K. (2011). Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* 301–318. https://www.springer.com/gp/book/9783642146626#aboutAuthors
9. Saple. D. S., Maniar, J. K., (1994). AIDS. Textbook and Atlas of Dermatology. *1st ed. Bhalani; Bombay.* 1283-1299. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=IADVL+Textbook+and+Atlas+of+Dermatology&author=DS+Saple&author=JK+Maniar&publication_year=1994&
10. Highet A. S, Kurtz, J. (1995). Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus. *Viral infections. Textbook of Dermatology. 5th ed. Blackwell Scientific Publication*. *pp. 867–951*. *Clinical Microbiology Reviews.* 440–450. PMCID: PMC174635. PMID: 7553576
11. Bauer, M. E., De la Fuente, M. (2016). The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. Oxid Med Cell Longev.158: 27-37.* 5276130.
12. Grossman, M. C., Grossman, M. E. (1993). Chronic hyperkeratotic herpes zoster and human immunodeficiency virus infection (review). *J Am Acad Dermatol.* 306-308. doi: 10.1016/0190-9622(93)70041-q
13. Serinsöz, Fend. (2017). Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. *Semin Diagn Pathol. 34 (4),* 352–363. doi: 10.1053/j.semdp.2017.04.003
14. Treatments, Li, Zuo, et al. (2019). Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel. *International Journal of Molecular Sciences. 20 (18),* 4472. doi: 10.3390 / ijms20184472
15. Bubenik, G. A., Smith, P. S., Schams, D. (1986). The Effect of Orally Administered Melatonin on the Seasonality of Deer Pelage Exchange, Antler Development, LH, FSH, Prolactin, Testosterone, T3, T4, Cortisol, and Alkaline Phosphatase. *J. Pineal Res. 3,* 331–349. doi: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00756.x
16. Hameed, E. N. (2019). Melatonin Improves Erythropoietin Hyporesponsiveness via Suppression of Inflammation. *Rev Recent Clin Trials. 14 (3),* 203–208. doi: 10.2174/1574887114666190528120357

17. N Kouhi Habibi, A Shabestani Monfared, K Ebrahimnejad Gorji. (2018). The Protective Effects of Melatonin on Blood Cell Counts of Rectal Cancer Patients Following Radio-Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Oncol. 2019 Jun;21 (6),* 745–752. doi: 10.1007/s12094-018-1977-2. Epub 2018 Nov 12.
18. Slominski, A., Pisarchik, A., Semak, I., Sweatman, T., Wortsman, J., Szczesniewski, A., Slugocki, G., McNulty, J., Kauser, S., Tobin, D.J., et al. (2002). Serotoninergic and melatoninergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J. 16,* 896–898. doi: 10.1096/fj.01-0952fje
19. Gaudet, S. J., Slominski, A., Etminan, M., Pruski, D., Paus, R., Namboodiri, M. A. A. (1993). Identification and characterization of two isozymic forms of arylamine n-acetyltransferase in syrian hamster skin. *J. Investig. Dermatol. 101,* 660–665. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371672
20. Helen, F., Galley, Andrea, Woolneret, al. (2018). Melatonin in Pregnancy (MEL-P2). *US National Library of Medicine.* NCT03609086.
21. M. Kadena, Y. Kumagai, A. Vandenbon, H. Matsushima, H. Fukamachi, N. Maruta, et al. (2017). Microarray and gene co-expression analysis reveals that melatonin attenuates immune responses and modulates actin rearrangement in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun, 485, 414–420.* doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.063
22. P. Lissoni, S. Barni, A. Ardizzoia. A. (1994). Randomized Study With the Pineal Hormone Melatonin Versus Supportive Care Alone in Patients With Brain Metastases Due to Solid Neoplasms. *ACS Journals. Cancer. Feb 1, 73 (3),* 699–701.
doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<699::aid-cncr2820730332>3.0.co;2-l
23. P. Lissoni, F Rovelli, F Malugani. (2001). Anti-angiogenic Activity of Melatonin in Advanced Cancer Patients. *Neuro Endocrinol Lett. 22 (1),* 45–7. PMID: 11335879
24. P. Lissoni. Biochemotherapy (2007). With Standard Chemotherapies Plus the Pineal Hormone Melatonin in the Treatment of Advanced Solid Neoplasms. *Pathol Biol (Paris). Apr-May 55 (3–4),* 201–4. doi: 10.1016/j.patbio.2006.12.025. Epub 2007 Apr 18.
25. P. Lissoni, M. Chilelli, S. Villa. (2003). Five Years Survival in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemotherapy Alone or Chemotherapy and Melatonin: A Randomized Trial. *J Pineal Res. Aug; 35 (1),* 12–5. doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.00032.x
26. Kittipong Onseng, Nutjaree Pratheepawanit Johns. (2017). Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med. Dec; 23 (12),* 957–963. doi: 10.1089/acm.2017.0081
27. Merav A. Ben-David, Ruth Elkayam, Ilana Gelernter. (2016). Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. Isr Med Assoc *J. Mar-Apr 18 (3–4), 188–92*. PMID: 27228641
28. Odilon da Silva Nunes. (2008). Regression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: Comparison with Acyclovir. *J Pineal Res. May; 44 (4),* 373–-8.
doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00538.x
29. F. R. Nerone *et al.(2019).* Effects of Melatonin on Metabolic Abnormalities in HIV Patients Treated with Antiretroviral Drugs. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences, 21 (1),* 1–10. *Article no. JAMPS.49734* ISSN: 2394–1111
30. Gabriela B. Gelaleti, Thaiz F Borin, Larissa B Maschio-Signorin. (2017). Efficacy of melatonin, IL-25 and siIL-17B in tumorigenesis-associated properties of breast cancer cell lines. *Life Sci. Aug 15;183,* 98–109. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.013. *Epub 2017 Jun 15.*
31. P. Lissonil, S. Barnil, G. Tancinil. (1994). A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer. Jan; 69 (1),* 196–9. doi: 10.1038/bjc.1994.34
32. A. G. de Matos Cavalcante. (2012). Melatonin Reduces Lung Oxidative Stress in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pineal Res. Oct; 53 (3),* 238–44. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x
33. M Alamili. (2013). Melatonin Suppresses Markers of Inflammation and Oxidative Damage in a Human Daytime Endotoxemia Model. *J Crit Care. 2014 Feb; 29(1):184.*e9-184.e13. doi:10.1016/j.jcrc.2013.09.006. Epub 2013 Oct 17.
34. N. M. Alamdari. (2015). A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Related to the Effects of Melatonin on Oxidative Stress and Inflammatory Parameters of Obese Women. *Horm Metab Res. Jun; 47 (7),* 504-8. doi: 10.1055/s-0034-1384587. *Epub 2014 Aug 15.*
35. B Hernández-Velázquez. (2016). Effects of Melatonin on the Acute Inflammatory Response Associated With Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rev Gastroenterol Mex. Jul-Sep 81 (3),* 141-8. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.03.003. *Epub 2016 Jun 16.*

36. Z Zhao. (2018). The Protective Effect of Melatonin on Brain Ischemia and Reperfusion in Rats and Humans: In Vivo Assessment and a Randomized Controlled Trial. *J Pineal Res. Nov; 65 (4),* e12521. doi: 10.1111/jpi.12521. *Epub 2018 Sep 30.*
37. Sánchez-López, A. L. (2018). Efficacy of Melatonin on Serum Pro-inflammatory Cytokines and Oxidative Stress Markers in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Med Res. Aug; 49 (6),* 391–398. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.12.004. Epub 2018 Dec 27.
38. Yosefifard, M. A. (2019). Randomized Control Trial Study to Determine the Effect of Melatonin on Serum Levels of IL-1β and TNF-α in Patients with Multiple Sclerosis. *Iranian journal of allergy, asthma and immunology, 18 (6),* 649–654.
39. Panah, F. (2019). The Effect of Oral Melatonin on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Transplant Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Transpl Immunol. Dec; 57, 101241*. doi: 10.1016/j.trim.2019.101241. Epub 2019 Aug 22.
40. Bazyar, H. (2019). The Effects of Melatonin Supplementation in Adjunct With Non-Surgical Periodontal Therapy on Periodontal Status, Serum Melatonin and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Chronic Periodontitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Inflammopharmacology. Feb; 27 (1),* 67–76. doi: 10.1007/s10787-018-0539-0
41. Stashkevich, D. S., Filippova, Y. U., Burmistrova, A. L. (2016). Aktual'nye voprosy immunologii: sistema citokinov, biologicheskoe znachenie, geneticheskij polimorfizm, metody opredeleniya: ucheb. posobie. *CHelyabinsk Cicero,* 8–15.
42. Neri, B., V de Leonardis, Gemelli, M. T. (1998). Melatonin as Biological Response Modifier in Cancer Patients. *Anticancer Res. Mar-Apr 18 (2B),* 1329–32. PMID: 9615811
43. Duque, G. A., Descoteaux, A. (2014). Macrophage Cytokines: Involvement in Immunity and Infectious Diseases. *Front Immunol. 5,* 491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491
44. Beutler, B. A. (1994). The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl (1999) 57. 16–21.*
45. Camila, K., Janniger, *et al.* (2019). What is the mortality rate for herpes zoster (shingles)? *S.C. Jan 25.* https://www.medscape.com/answers/1132465-40968/what-is-the-mortality-rate-for-herpes-zoster-shingles
46. Miller, S. R., Pandi-Perumal, A. I., Esquifino, D. P., Cardinali, G. J. M. Maestroni. (2006). The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *Int. Medscape. J. Exp. Pathol. 87,* 81–87, https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006. 00474.x
47. Kaur, C., Ling, E. A. (1999). Effects of melatonin on macrophages/microglia in postnatal rat brain. *J. Pineal Res. 26,* 158–168 https://doi.org/10.1111/j.1600-079x. 1999.tb00578.x

МЕЛАТОНІН: КЛІНІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ В ІМУНОЛОГІЇ

Лядова Т. І., Попов М. М., Дорош Д. М.

Вступ. Протягом тривалого часу ВІЛ асоціювався з рядом запальних, інфекційних і пухлинних захворювань шкіри. В епоху антиретровірусної терапії дослідники виявили ще більше зв'язку між шкірними захворюваннями та хронічною імуносупресією. Зокрема, клініцисти як і раніше зіштовхуються з тенденцією розвитку важко контрольованих вірусних інфекцій, хронічного запалення та свербіжу шкіри у людей, що живуть з ВІЛ.

Мета. У цій статті узагальнюються останні оновлення в області імунології, дерматології та ВІЛ, розкриваючи потенціал перспективного речовини мелатоніну і його ефективності при лікуванні герпесвірусних захворювань шкіри в якості альтернативного імуномодулятора.

Матеріали та методи. Комплексний пошук літератури був здійснений в липні 2020 року за допомогою електронних баз даних PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials, ResearchGate і Cocharane Library.

Результати. В цей огляд включено двадцять чотири статті, де відображені модулюючі властивості мелатоніну і була встановлена його ефективність при лікуванні захворювань, що супроводжуються імунодефіцитними станами. Встановлено, що мелатонін справляє регуляторну дію на імунну систему та безпосередньо підсилює імунну відповідь, покращуючи проліферацію і дозрівання натуральних кілерів, Т і В-лімфоцитів, гранулоцитів і моноцитів, а також активує рецептори комплементу.

Висновки. Наразі, перебіг дерматологічних проявів, асоційованих з вірусами групи герпесу, на жаль, залишається несприятливим і зберігається з високим коефіцієнтом смертності, тому розроблення нових підходів до надання медичної допомоги хворим з ВІЛ-інфекцією залишається все ще актуальним. Останні наукові дослідження свідчать про високу ефективність мелатоніну при лікуванні захворювань, що супроводжуються імунодефіцитними станами. Вивчення його ефектів при дерматологічних проявах герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ є перспективним і необхідним для

розширення лікарського забезпечення, лікування коморбідних станів і поліпшення якості життя кожного пацієнта.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірус імунодефіциту людини, герпесвірусні захворювання шкіри, цитокіни, імуномодулятори, мелатонін

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Лядова Тетяна Іванівна, д.мед. н., професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9255-6019

Попов Микола Миколайович, д.мед. н., професор кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5759-9654

Дорош Діана Миколаївна, асистент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна,. пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4461-8051

MELATONIN: CLINICAL PROSPECTS IN IMMUNOLOGY

Tetiana Liadova, Mykola Popov, Diana Dorosh

Introduction. For a long time, HIV has been associated with a number of inflammatory, infectious and neoplastic skin diseases. In the era of anti-retroviral therapy researchers have found even more about the relationship between skin disease and chronic immunosuppression. In particular, clinicians continue to face the trend of difficult-to-control viral infections, chronic skin inflammation and itching in people living with HIV.

Objectives. This article summarizes the latest updates in immunology, dermatology and HIV, revealing potential of the prospective substance melatonin and its efficacy in treating herpesvirus skin diseases as an alternative immunomodulator.

Materials and methods. A comprehensive literature search was carried out in July 2020 using electronic databases PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, ResearchGate, and Cocharane Library.

Results. This review includes 24 articles, that demonstrated the modulating properties of melatonin and have established its effectiveness in the treatment of diseases associated with immunodeficiency conditions. Melatonin has been shown to have a regulatory effect on the immune system and directly enhance the immune response by improving the proliferation and maturation of natural killers, T and B lymphocytes, granulocytes and monocytes, and activates complement receptors.

Conclusions. Currently, the course of dermatological manifestations associated with herpes viruses, unfortunately, remains unfavorable and persists with high mortality coefficients, so the development of new approaches to the provision of medical care to HIV-infected patients is still relevant. Recent scientific studies indicate the high effectiveness of melatonin in the treatment of diseases accompanied by immunodeficiency. Researching of its effects in the dermatological manifestations of herpesvirus infections on the background of HIV is prospective and necessary for expand drug provision, treating comorbid conditions and improving the quality of life of each patient.

KEY WORDS: human immunodeficiency virus, herpesvirus skin diseases, cytokines, immunomodulators, melatonin

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tetiana Liadova, Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9255-6019

Popov Mykola, Full Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5759-9654

Diana Dorosh, Assistant, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4461-8051

УДК 616.379-008.64:[616.37-006.03+616.36-006.04] *DOI: 10.26565/2313-6693-2020-39-15*

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ СТАНІВ З УРАХУВАННЯМ ЇХ ГЕТЕРОГЕННОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Тихонова Т., Барабаш Н., Солдатенко І.

Стаття присвячена проблемі диференційної діагностики станів, що супроводжуються розвитком гіпоглікемій. У клінічній практиці гіпоглікемічний синдром зазвичай пов'язується із цукровим діабетом та розглядається як несприятливий наслідок цукрознижувальної терапії, проте ґенез цього стану може бути різноманітним. В огляді літератури наведені можливі причини низького рівня цукру крові як ендокринного, так і неендокринного ґенезу, роз'яснені їх патогенетичні механізми. Наголошено на тому, що нерідко гіпоглікемічні стани залишаються недіагностованими на фоні існуючої важкої соматичної патології, в той час як саме вони можуть бути причиною погіршення самопочуття, коматозного стану, а іноді навіть смерті хворого. Серед причин гіпоглікемічних станів неендокринного ґенезу окреме місце посідають злоякісні пухлини, ілюстрацією чого є наведений у статті клінічний випадок із власного досвіду. Аналізуючи дану історію хвороби, слід зазначити, що не завжди діагноз, який здавався очевидним спочатку, знаходить підтвердження після всебічного обстеження хворого. Крім того, ґенез гіпоглікемічних нападів найчастіше не вдається встановити так швидко, як у нашому спостереженні, особливо при онкопатології, що може бути обумовлено малими розмірами злоякісного новоутворення, важкою доступністю пухлини для візуалізації при використанні інструментальних методів дослідження та іншими чинниками. В літературі описані численні діагностичні алгоритми щодо встановлення причини гіпоглікемічних станів, проте кожен з наступних алгоритмів лише доповнює попередній з урахуванням результатів нових клінічних досліджень. У статті наголошується, що чітке дотримання сучасних рекомендацій щодо ведення хворих на гіпоглікемії сприятиме не тільки своєчасному встановленню етіологічного фактору даного стану та проведенню адекватного лікування основного захворювання, а й дозволить поліпшити якість, а іноді і врятувати життя хворого.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоглікемія, гіпоглікемічний синдром, інсулінома, злоякісна пухлина печінки

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Тихонова Тетяна Михайлівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пров. Балакірєва, 5, Харків, Україна, 61103, email: tmtykhonova@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9196-9113

Барабаш Надія Євгенівна, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пров. Балакірєва, 5, Харків, Україна, 61103, email: barabash.nadezhda@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9807-2683

Солдатенко Інна Вікторівна, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пров. Балакірєва, 5, Харків, Україна, 61103, email: soldinna@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7454-4428

Гіпоглікемічний синдром (грец. ὑπό – знизу + γλυκύς – солодкий + αἷμα – кров), відповідно до існуючих поглядів, являє собою симптомокомплекс з розвитком вегетативних, нервових та психічних розладів, що виникає при зниженні показників глікемії нижче фізіологічного рівня [1]. Критерієм верифікації гіпоглікемії (ГГл) визнана тріада Уіппла (Whipple), яка включає клінічні прояви з нейроглікопенічною та вегетативною симптоматикою, низький рівень цукру крові під час передбачуваного гіпоглікемічного нападу і зникнення вищезазначених симптомів після корекції глікемії [2]. У зв'язку з відсутністю жорсткої кореляції між клінічними ознаками та показниками цукру крові ГГл підрозділяють на клінічні, лабораторні та брехливі (неправдиві). «Справжня» лабораторна ГГл встановлюється за рівнем глюкози в плазмі крові нижче 2,5 ммоль/л (в цільній крові нижче, ніж 2,2 ммоль/л). Водночас, явні прояви гіпоглікемічного симптомокомплексу нерідко спостерігаються і при більшому вмісті цукру в крові, що розцінюється як «клінічна» ГГл. У випадках виявлення низьких показників глюкози крові за відсутності будь-яких клінічних ознак діагностують «брехливу»

© Тихонова Т., Барабаш Н., Солдатенко І., 2020

(«неправдиву») ГГл. Такий варіант ГГл спостерігається при лейкоцитозіі еритроцитозі, зокрема у хворих на лейкоз, хронічний мієлолейкоз, поліцитемію, та пояснюється зниженням рівня глюкози в цільній крові при її нормальному вмісті в плазмі [2, 3]. Слід наголосити, що будь-яка ГГл завжди є небезпечною для здоров'я, а іноді і для життя людини, та потребує негайної верифікації із застосуванням екстрених лікувальних заходів.

У клінічній практиці гіпоглікемічний синдром зазвичай пов'язується із цукровим діабетом та розглядається як несприятливий наслідок цукрознижувальної терапії [4]. Водночас, загальновідома доволі значна кількість захворювань та станів, при яких ГГл не тільки є домінуючим проявом, а й стають визначальним фактором прогнозу. Підтверджують справедливість вказаного дані спостереження за стаціонарними літніми хворими без цукрового діабету, в результаті якого було виявлено достовірно більш високу внутрішньолікарняну смертність у пацієнтів зі встановленими ГГл навіть після поправки на супутню патологію, показники недоїдання і фармакологічне лікування [5].

Загальновідомо, що важкі гіпоглікемічні стани можуть розвиватись при інсулінпродукуючих пухлинах підшлункової залози (інсуліномах). У хворих з гіпопітуїтаризмом, надниркoвою та соматотропною недостатністю ГГл, що обумовлені дефіцитом гормонів – антагоністів інсуліну, є одним з основних клінічних проявів. До інших причин «недіабетичних» ГГл відносяться порушення пасажу їжі по шлунково-кишковому тракту, зокрема, після операцій на шлунку, кишечнику; важка органна недостатність (ниркова, печінкова, термінальна серцева), сепсис, вроджений дефект ферментів, які беруть участь у метаболізмі вуглеводів (галактоземія, непереносимість фруктози) [6]. Слід відзначити високу ймовірність зниження показників цукру крові з виникненням частих гіпоглікемічних реакцій у хворих з пухлинами печінки, кори наднирників, тобто, так званих, «пухлин-пасток», що виробляють інсуліноподібні фактори.

Все вищезазначене обґрунтовує надзвичайну важливість діагностичного пошуку причини виникнення ГГл при їх верифікації навіть у практично здорових осіб [7]. Так, відповідно до результатів спостереження за молодими жінками, які за відсутності цукрового діабету та інших відомих причин ГГл, вказували на регулярні епізоди гіпоглікемічних реакцій в анамнезі, дослідники наголошують на необхідності проведення ретельного обстеження даної когорти осіб щодо розуміння етіології, поведінкових реакцій та інших ризиків для здоров'я, що можуть бути пов'язані з цим погано зрозумілим станом [8]. Незважаючи на певну поширеність ідіопатичних кетотичних ГГл у дітей віком 0,5–6 років, за умов частих рецидивів та нетипових варіантів перебігу зазначених нападів також обґрунтовується важливість проведення цілеспрямованого обстеження для уточнення їх ґенезу [9].

Залишається також коло невирішених питань щодо реактивних (або постпрандіальних) ГГл. Як відомо, реактивні (постпрандіальні) ГГл, залежно від часу виникнення, розділяють на ранні (через 10–15 хвилин після прийому їжі) та пізні (через 3–5 годин). Основним загальним патогенетичним механізмом цих ГГл є дисбаланс між надходженням глюкози з кишечника та дією чинників, що регулюють її плазмовий рівень.

При прискореному попаданні вуглеводів в тонку кишку з наступним швидким всмоктуванням глюкози спостерігається ранній підйом секреції інсуліну, що, в свою чергу, й обумовлює розвиток ранньої аліментарної ГГл. Така ситуація є типовою для хворих після оперативних втручань на шлунку, зокрема, при демпінг-синдромі після гастректомії. За умов відсутності будь-якого патоморфологічного субстрату рання реактивна ГГл розцінюється як функціональна та пов'язується з підвищеною активністю блукаючого нерва.

Пізні постпрандіальні ГГл обумовлені затримкою ранньої фази секреції інсуліну в поєднанні з його посиленою пізньою реакцією, що, особливо після прийому їжі, багатої на вуглеводи, призводить до виникнення через 3–5 годин реактивної ГГл. Наявність епізодів такого варіанту ГГл переважною низкою дослідників

розглядається як фактор ризику розвитку цукрового діабету 2 типу [10, 11].

Попри домінуючу точку зору щодо сприятливого перебігу реактивних ГГл у літературних джерелах наводяться приклади важкої їх симптоматики аж до синкопальних станів [10].

Galati S. Y. та співавт. на підставі ретельного вивчення сучасної літератури щодо постпрандіальних ГГл визнають широку їх розповсюдженість серед «недіабетичних» хворих та наголошують, що на сьогодні з урахуванням гетерогенності зазначених станів бракує рандомізованих клінічних досліджень оптимальних методів їх діагностики та лікування. Це, на думку авторів, обумовлено відносно недавнім описом таких форм, як, наприклад, панкреатогенний гіпоглікемічний синдром, не пов'язаний з інсуліномою (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS) [11].

Ятрогенні ГГл, як уже зазначалося, зазвичай пов’язуються з застосуванням інсуліну та інших антидіабетичних препаратів, а здатність інших лікарських засобів викликати зниження рівня глюкози у крові лікарями найчастіше не враховується. Тим часом, у багатьох посібниках з клінічної фармакології та інших роботах наводяться цілі групи медикаментозних препаратів, які володіють такою побічною дією, зокрема: саліцилати, антидепресанти, сульфаніламіди, бета-блокатори, антигістамінні та неспецифічні протизапальні засоби, препарати літію та ін. [12]. Цілком зрозуміло, що при нинішньому постійному розширенні арсеналу фармакологічних засобів, у тому числі і комбінованих, та широкому їх впровадженні у клінічну практику вкрай важливо враховувати можливий вплив медикаментозної терапії на вуглеводний обмін.

Виникнення у хворого епізодів явних гіпоглікемічних нападів з характерною симптоматикою ставить перед лікарем завдання пошуку їх причини. При цьому можливі обставини, коли за наявності у пацієнта тяжкої, зазвичай, поліорганної патології, ГГл нерідко стають прихованими клінічними проявами основного захворювання, та, відповідно, залишаються поза увагою лікаря. Саме тому такі «приховані» ГГл у зв’язку з відсутністю адекватної терапії можуть стати фатальними. Найчастіше подібне спостерігається при печінковій, нирковій, серцевій недостатності і сепсисі [2, 3, 13, 14].

ГГл на тлі печінкової патології виявляється найчастіше за умов масивної та швидкої деструкції приблизно 80–85 % гепатоцитів. Зазначені морфо-функціональні зміни печінки призводять як до порушення глюконеогенезу, так і до виснаження печінкових запасів глікогену, та, зрештою, збільшують ризик смертності у цієї когорти пацієнтів. ГГл як причина коматозного стану може взагалі не бути розпізнаною, якщо втрата свідомості у хворого розцінюється як наслідок печінкової енцефалопатії. Вказані ситуації з розвитком гіпоглікемічних подій пов’язуються з такими ураженнями, як гострий некроз печінки, гострий вірусний гепатит, синдром Рея (Reye’s syndrome). Метастатична або первинна пухлина печінки при залученні в патологічний процес значної частини печінкової тканини звичайно також може викликати ГГл, але, відповідно до сучасних поглядів, метастази в печінку рідко супроводжуються ГГл [14].

Загальновідомим є факт зменшення потреби в екзогенному інсуліні у хворих на цукровий діабет за розвитку діабетичної нефропатії, однак високу вірогідність зниження показників цукру крові до небезпечного рівня у «недіабетичних» осіб з хронічною хворобою нирок лікарі в повсякденній практиці, на жаль, часом не враховують.

Патогенетичні чинники ГГл при хронічній нирковій недостатності є доволі різноманітними та неоднорідними, що обумовлено безпосередньою участю нирок у вуглеводному обміні. З одного боку, як відомо, здорова нирка здатна до глюконеогенезу, та у деяких випадках цей процес становить до 50 % утвореної ендогенної глюкози [15]. З другого боку, в нирках синтезується інсуліназа, яка руйнує інсулін. Тобто, у хворих з хронічною нирковою недостатністю ризик розвитку ГГл значно збільшується внаслідок пригнічення глюконеогенезу, порушення деградації інсуліну у поєднанні зі зниженням його кліренсу.

Окрім того, виникнення гіпоглікемічних реакцій провокують такі фактори, як зменшення калоражу їжі, зниження метаболізму лікарських засобів, що потенціюють дію інсуліну або самі по собі мають гіпоглікемізуючу дію [16, 17]. Низкою дослідників, відповідно до їх власного досвіду зі спостереження за хворими з хронічною хворобою нирок, переконливо доведено, що ГГл у цієї групи пацієнтів є значною загрозою для їх життя [17, 18].

Важка серцева недостатність іноді також супроводжується гіпоглікемічними станами, патогенез яких залишається недостатньо вивченим. Механізми, що на сьогодні передбачаються, а саме інгібування глюконеогенезу внаслідок печінкової перевантаженості, а також виснаження запасів глікогену через зменшення споживання їжі та зниження всмоктування у шлунково-кишковому тракті, звичайно не відображають всі можливі патогенетичні ланки [17].

Прикладом розвитку фатальної «недіабетичної» ГГл на тлі поліорганної патології може служити клінічне спостереження щодо виникнення зазначеного стану у 55-річного чоловіка з хронічною хворобою нирок в анамнезі, застійною серцевою недостатністю та вперше встановленим при надходженні у відділення невідкладної медичної допомоги алкогольним цирозом. Аналізуючи цей випадок, дослідники цілком обґрунтовано вважають, що персистуюча ГГл у вказаного хворого була вторинною по відношенню до критичного захворювання, а саме через важку печінкову, ниркову та серцеву недостатність [18].

У літературних джерелах протягом останніх років з'явилися дані про певну розповсюдженість важких гіпоглікемічних нападів при онкопатології та результати досліджень з вивчення патофізіологічних основ їх розвитку [19]. Встановлено, що рецидивуюча ГГл може виникати як при доброякісних, так і злоякісних солідних пухлинах мезенхімального, епітеліального, гемопоетичного та нейроендокринного походження [20]. За наявності новоутворень патофізіологічні чинники зниження цукру крові до небезпечного рівня доволі неоднорідні. ГГл, що пов'язані з гіперінсулінемією, спостерігаються при нейроендокринних пухлинах, зокрема, інсуліномі, або незидіобластозі. Однак у більшості випадків онкопатології етіологічним збудником гіпоглікемічних станів є не інсулін, а його структурно подібний поліпептид, соматомедин А, який також називають інсуліноподібним фактором росту II (insulin-like growth factor II, IGF-II), а власне ГГл називають ГГл неостровцевих пухлинних клітин (nonislet cell tumor hypoglycemia, NICTH) [19, 21]. Інші речовини, що утворюються пухлиною та включать антитіла до рецепторів інсуліну та різні цитокіни (фактор некрозу пухлини-α, інтерлейкін-1 та -6), також сприяють зсувам метаболізму глюкози. Нарешті, ГГл може бути безпосередньо пов'язана із зростанням новоутворення та відповідним руйнуванням печінки або наднирників внаслідок пухлинної інфільтрації. Низкою дослідників також обґрунтовується необхідність за розвитку онкопатології враховувати інші потенційні причини ГГл, не опускаючи рідкісних [19, 20, 21].

Як приклад NICTH доцільно навести історію хвороби 74-річного чоловіка з восьмирічною тривалістю метастатичного саркоматоїдного раку легенів після перенесеної лобектомії та курсу променевої терапії. Розвиток метастатичного процесу супроводжувався виникненням у пацієнта важких рецидивуючих гіпоглікемічних нападів, що були підтверджені лабораторно, з подальшими відповідними порушеннями психічного стану. В результаті обстеження були виявлені низькі показники IGF-I, IGF-II, гормону росту, С-пептиду та інсуліну. На підставі отриманих даних у хворого діагностовано NITCH. Автори вважають, що NITCH виникають найчастіше при метастатичних пухлинах мезенхіми та радикальним їх лікуванням є резекція пухлини. У випадках неоперабельних утворювань застосовують глюкокортикоїди або рекомбінантний гормон росту людини (rGH), які підтримують еуглікемію, у разі надзвичайної ситуації пропонується введення глюкагону [22].

Власний клінічний досвід також дозволяє навести приклад розвитку важких гіпоглікемічних станів на тлі онкопатології.

Хвора К., 25 років, поступила у стаціонар зі скаргами на напади, що проявлялися загальною пітливістю, відчуттям голоду та проходили після прийому солодкої їжі. Зазначені напади періодично супроводжувалися втратою свідомості. Хвора відзначала також збільшення ваги на 10 кг протягом місяця.

З анамнезу відомо, що напади з'явилися за місяць до надходження у стаціонар після перенесеного стресу. Вперше хвора була госпіталізована в ургентному порядку за місцем проживання у зв'язку з втратою свідомості (чоловік не зміг розбудити жінку вранці), тоді ж вперше був виявлений низький рівень глікемії (цифри пацієнтка вказати не могла), внаслідок внутрішньовенного введення глюкози свідомість відновилася. Після виписки зі стаціонару протягом наступних двох тижнів в ранні ранкові години повторно розвивалися гіпоглікемічні коми, у зв'язку з чим в подальшому хвора вночі прокидалася по дзвінку будильника для «профілактичного» прийому їжі. Теперішня госпіталізація була пов'язана з необхідністю уточнення діагнозу та визначення тактики лікування.

При надходженні до стаціонару хвора у свідомості, шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору. Пацієнтка нормостенічної тілобудови, дещо збільшеного харчування. Зріст 174 см, вага 80 кг, індекс маси тіла 26,4 кг/м^2. Аускультативно над легенями везикулярне дихання, частота дихальних рухів 15 за хвилину. Тони серця гучні, діяльність ритмічна, частота серцевих скорочень 76 за хвилину, артеріальний тиск 120/70 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги, безболісна. Стул регулярний, оформлений. Діурез до 2 л за добу.

Результати лабораторно-інструментального обстеження свідчили про відсутність будь-яких патологічних зсувів у клінічному аналізі крові, ліпідограмі, коагулограмі. В межах референтних значень також визначалися показники кальцію (загального та іонізованого), фосфору крові, активність печінкових трансаміназ. Водночас у динаміці спостереження у хворої рівні глікемії виявлялися від 1,54 ммоль/л до 4,45 ммоль/л у поєднанні з транзиторною ацетонурією. Анамнез захворювання, вкрай низькі показники глікемії у сполученні з виявленою гіперінсулінемією (31,05 ммоль/л) та підвищеним рівнем С-пептиду (5,6 ммоль/л) дозволили запідозрити інсуліному. Для підтвердження її наявності хворій проведено комп'ютерну томографію черевної порожнини з контрастуванням, в результаті якої пухлини підшлункової залози візуалізовано не було, проте виявлено багатовогнищеве ураження печінки (більш ймовірно метастатичного характеру).

Протягом короткочасного перебування хворої у стаціонарі відзначалося прогресування захворювання зі значним погіршенням стану хворої: наростання частоти тяжких ГГл з миттєвою втратою свідомості, падіння цукру крові нижче 1 ммоль/л (до 0,74 ммоль/л), неможливість утримати задовільний рівень глікемії підвищеним вмістом вуглеводів в їжі, а також внутрішньовенним введенням 40 % розчину глюкози (на тлі останнього спостерігалося короткочасне підвищення цукру крові з подальшим падінням нижче вихідного рівня). Враховуючи рекомендації по веденню хворих з гіпоглікемічними станами та досвід роботи з ендокринними хворими, також використовувалися октреотид підшкірно (до 0,5 мг на добу) та дексаметазон (до 16 мг на добу), проте ефективність даних заходів була недостатньою для тривалої підтримки нормоглікемії.

У зв'язку з виявленими при комп'ютерній томографії змінами в печінці пацієнтка була консультована онкологом, який підтвердив наявність пухлинного ураження печінки (ймовірніше за все, гепатоцелюлярної карциноми). З огляду на клінічну картину захворювання, дані обстеження, висновок онколога, у хворої діагностовано гіпоглікемічний синдром внаслідок пухлинного ураження печінки. Пацієнтці було рекомендовано проведення біопсії печінки для верифікації діагнозу та подальше лікування в онколога.

Особливістю даного випадку є розвиток частих важких ГГл, які стали першим та основним проявом злоякісного ураження печінки вже ймовірно на стадії метастазування. Відсутність в анамнезі

пацієнтки будь-яких відомостей щодо застосування цукрознижувальних засобів визначило першочерговий напрямок діагностичного пошуку. Однак замість передбачуваної інсуліноми за результатами КТ черевної порожнини у молодої жінки було виявлено багатовогнищеве ураження печінки.

Слід наголосити, що ґенез гіпоглікемічних нападів найчастіше не вдається встановити так швидко, як у нашому спостереженні, особливо при онкопатології. Зазначене може бути обумовлено розмірами злоякісного утворення, доступністю пухлини для візуалізації при використанні інструментальних методів дослідження та іншими чинниками.

Труднощі щодо встановлення першопричини гіпоглікемічних станів зумовили необхідність розробки відповідних діагностичних алгоритмів. Незважаючи на їх численність, кожен з наступних алгоритммів лише доповнює попередній з урахуванням отриманих результатів досліджень [23, 24]. Чітке дотримання сучасних рекомендацій сприятиме не тільки своєчасному встановленню етіологічного фактору гіпоглікемії та проведенню адекватного лікування основного захворювання, а й дозволить поліпшити якість, а іноді і врятувати життя хворого.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маньковский Б. Н. Гипогликемический синдром: этиологические факторы, алгоритм диагностики и лечения / Б. Н. Маньковский // Therapia. Украинский медицинский вестник. – 2007. – № 1 (11). – С. 26–28.
2. Королев В. А. Оценка риска гипогликемии в клинике внутренних болезней / В. А. Королев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2 – С. 44–48.
3. Королев В. А. Гипогликемия в клинике интенсивной терапии / В. А. Королев, А. И. Салтанов // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2009. – Том 10, № 4. – С. 42–47.
4. Morales J. Hypoglycemia // J. Morales, D. Schneider // Am J Med. – 2014. – Vol. 127 (Suppl 10). – P. S17–S24. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.004
5. Incidence and prognostic significance of hypoglycemia in hospitalized non-diabetic elderly patients / E. Mannucci, M. Monami, M. Mannucci [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2006. – Vol. 18, № 5. – P. 446–451. doi: 10.1007/bf03324842
6. Wilson V. Non-diabetic hypoglycaemia: causes and pathophysiology / V. Wilson // Nurs Stand. – 2011. – Vol. 25, № 46. – P. 35–39. doi: 10.7748/ns.25.46.35.s49
7. Alkén J. Effect of fasting on young adults who have symptoms of hypoglycemia in the absence of frequent meals / J. Alkén, E. Petriczko, C. Marcus // Eur J Clin Nutr. – 2008. − Vol. 62. – P. 721–726. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602785
8. Mongraw-Chaffin M. Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women / M. Mongraw-Chaffin, D. P. Beavers, D. A. McClain // J Clin Transl Endocrinol. – 2019. − Jul 24;18:100202. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100202.
9. Kaplowitz P. Clinical and laboratory characteristics and follow up of 62 cases of ketotic hypoglycemia: a retrospective study / P. Kaplowitz, H. Sekizkardes // Int J Pediatr Endocrinol. – 2019. – Vol. 3. https://doi.org/10.1186/s13633-019-0066-9
10. Чайченко Т. В. Постпрандиальный гипогликемический синдром / Т. В. Чайченко // Здоров'я дитини. − 2017. − Том 12, № 2.1. − С. 273-278. DOI: 10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100992
11. Galati S. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia / S. Galati, E. J. Rayfield // Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. – 2014. − Vol. 20, №. 4. – P. 331–340. https://doi.org/10.4158/EP13132.RA
12. Доскина Е. В. Пациент с гипогликемией на приеме врача общей практики / Е. В. Доскина // Медицинский совет. − 2016. − № 5. − С. 108–112. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-108-112
13. A retrospective study on epidemiology of hypoglycemia in Emergency Department // J. G. Kumar, K. P. Abhilash, R. P. Saya [et al.] // Indian J Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 119–124. doi: 10.4103/2230-8210.195993

14. Desimone M. E, Weinstock R. S. Non-Diabetic Hypoglycemia. [Updated 2017 Sep 23]. In: Feingold K. R, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/
15. Renal Gluconeogenesis / J. E. Gerich, C. Meyer, H. J. Woerle, M. Stumvoll // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, № 2. – P. 382–391. DOI: 10.2337/ diacare. 24.2.382
16. De Boer I. H. The kidney's role in systemic metabolism − still much to learn / I. H. de Boer, K. M. Utzschneider // Nephrology Dialysis Transplantation. − 2017. – Vol. 32, Is. 4. – P. 588–590. https://doi.org/10.1093/ndt/gfx027
17. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease / M. F. Moen, M. Zhan, V. D. Hsu [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. − 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 1121–1127. doi:10.2215/CJN.00800209
18. Toor A. Critical Illness Associated Fatal Hypoglycemia in a Nondiabetic Male / A. Toor, A. Toor, M. Krishnamurthy // Case Rep Crit Care. -2019:4790320. doi:10.1155/2019/4790320
19. Hypoglycemia as a Symptom of Neoplastic Disease, with a focus on Insulin-like Growth Factors Producing Tumors / J. Schovanek, L. Cibickova, F. Ctvrtlik [et al.] // J Cancer. – 2019. − Vol. 10, № 26. – P. 6475–6480. doi: 10.7150/jca.30472.
20. Kittah N. E. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia / N.E. Kittah, A. Vella // Eur J Endocrinol. – 2017. − Vol. 177, № 1. – P. R37–R47. doi: 10.1530/EJE-16-1062.
21. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases // J. W. de Groot, B. Rikhof, J. van Doorn [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 979–993. doi: 10.1677/ERC-07-0161.
22. Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia: A Rare Cause of Hypoglycemia in Pulmonary Sarcomatoid Cancer / T. B. Legare, O. Hamilton, S. Dhannoon [et al.] // Cureus. – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. e1972. doi: 10.7759/cureus.1972
23. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / P. E. Cryer, L. Axelrod, A. B. Grossman [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 94, № 3. – P. 709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410
24. Martens P. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia / P. Martens, J. Tits // Eur J Intern Med. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 415–421. doi: 10.1016/j.ejim.2014.02.011

REFERENCES

1. Man'kovskiy, B. (2007) Gipoglikemicheskiy sindrom: etiologicheskiye faktory, algoritm diagnostiki i lecheniya. *Therapia. Ukrainskiy meditsinskiy vestnik. 1 (11),* 26–28 [in Russian].
2. Korolev, V. (2011) Otsenka riska gipoglikemii v klinike vnutrennikh bolezney. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2,* 44–48 [in Russian].
3. Korolev, V., Saltanov A. (2009) Hypohlykemyya v klynyke yntensyvnoy terapyy. *Ukrayins'kyy zhurnal ekstremal'noyi medytsyny imeni H. O. Mozhayeva. 10 (4),* 42–47 [in Russian].
4. Morales, J., Schneider D. (2014) Hypoglycemia. *Am J Med, 127 (Suppl 10),* S17–S24. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.07.004
5. Mannucci, E., Monami, M., Mannucci, M., Chiasserini, V., Nocoletti, P., Gabbani, L., Giglioli, L., Masotti, G, Marchionni, N. (2006) Incidence and prognostic significance of hypoglycemia in hospitalized non-diabetic elderly patients. *Aging Clin Exp Res. 18 (5),* 446–451. DOI: 10.1007/bf03324842
6. Wilson, V. (2011) Non-diabetic hypoglycaemia: causes and pathophysiology. *Nurs Stand. 25 (46),* 35–39. DOI: 10.7748/ns.25.46.35.s49
7. Alkén, J., Petriczko, E., Marcus, C. (2008) Effect of fasting on young adults who have symptoms of hypoglycemia in the absence of frequent meals. *Eur J Clin Nutr, 62,* 721–726. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602785
8. Mongraw-Chaffin, M., Beavers, D. P., McClain, D. A. (2019) Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women. *J Clin Transl Endocrinol, Jul 24;18,* 100202. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.100202
9. Kaplowitz, P., Sekizkardes, H. (2019) Clinical and laboratory characteristics and follow up of 62 cases of ketotic hypoglycemia: a retrospective study. *Int J Pediatr Endocrinol, 3.* DOI: 10.1186/s13633-019-0066-9
10. Chaychenko, T. (2017) Postprandial'nyy gipoglikemicheskiy sindrom *Zdorov'ya ditini, 12 (2.1),* 273–278.
11. Galati, S., Rayfield E. J. (2014) Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocrine practice*: *official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 20 (4),* 331–340. DOI: 10.4158/EP13132.RA
12. Doskina, Ye. (2016) Patsiyent s gipoglikemiyey na priyeme vracha obshchey praktiki. *Meditsinskiy sove,. 5,* 108–112. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-108-112

13. Kumar, J. G., Abhilash, K. P., Saya, R. P., Tadipaneni, N., Bose, J. M. (2017) A retrospective study on epidemiology of hypoglycemia in Emergency Department. *Indian J Endocrinol Metab, 21 (1),* 119–124. DOI: 10.4103/2230-8210.195993
14. Desimone, M. E., Weinstock, R. S. (Updated 2017) Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/
15. Gerich, J. E., Meyer, C., Woerle, H. J., Stumvoll, M. (2001) Renal Gluconeogenesis. *Diabetes Care, 24 (2),* 382–391. DOI: 10.2337/ diacare. 24.2.382
16. De Boer, I. H., Utzschneider, K. M. (2017) The kidney's role in systemic metabolism - still much to learn. *Nephrology Dialysis Transplantation, 32 (4),* 588–590. DOI: 10.1093/ndt/gfx027
17. Moen, M. F., Zhan, M., Hsu, V. D., Walker, L. D., Einhorn, L. M., Seliger, S. L., Fink, J. C. (2009) Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol. 4 (6),* 1121–1127. DOI: 10.2215/CJN.00800209
18. Toor, A., Toor, A., Krishnamurthy, M. (2019) Critical Illness Associated Fatal Hypoglycemia in a Nondiabetic Male. *Case Rep Crit Care,* 4790320. DOI: 10.1155/2019/4790320
19. Schovanek, J., Cibickova, L., Ctvrtlik, F., Tudos, Z., Karasek, D., Iacobone, M., Frysak, Z. (2019) Hypoglycemia as a Symptom of Neoplastic Disease, with a focus on Insulin-like Growth Factors Producing Tumors. *J Cancer, 10 (26),* 6475–6480. DOI: 10.7150/jca.30472
20. Kittah, N. E., Vella, A. (2017) Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol, 177 (1),* 37–47. DOI: 10.1530/EJE-16-1062
21. De Groot, J. W., Rikhof, B., van Doorn, J., Bilo, H. J., Alleman, M. A., Honkoop, A. H., van der Graaf, W. T. (2007) Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer, 14 (4),* 979–993. DOI: 10.1677/ERC-07-0161
22. Legare, T. B., Hamilton, O., Dhannoon, S., Ali, S. (2017) Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia: A Rare Cause of Hypoglycemia in Pulmonary Sarcomatoid Cancer. *Cureus, 9 (12),* e1972. DOI: 10.7759/cureus.1972
23. Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., Heller, S. R., Montori, V. M., Seaquist, E. R., Service, F. J. (2009) Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab. 94 (3),* 709–728. DOI: 10.1210/jc.2008-1410
24. Martens, P., Tits, J. (2014) Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med, 25 (5),* 415–421. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.02.011

DIFFERENTIATION OF HYPOGLYCEMIC STATES ACCORDING TO THEIR HETEROGENEITY (review and personal observation)

Tykhonova T., Barabash N., Soldatenko I.

The article is dedicated to the problems of differentiated diagnostics of conditions, which are accompanied by the development of hypoglycemia. In clinical practice hypoglycemic syndrome usually associated with diabetes mellitus and considered as consequences of hypoglycemic treatment but causes of this conditions can be different. In the review possible causes of low blood sugar of endocrine and non-endocrine genesis are discussed, their pathogenetic mechanisms are explained.It is emphasized that often hypoglycemic states remain undiagnosed on the background of existing severe somatic pathology, while they can be the cause of deterioration, coma, and sometimes even death of the patient. Among the causes of hypoglycemic states of non-endocrine origin, malignant tumors occupy a special place, as illustrated by the clinical case from personal experience presented in the article.Analyzing this medical history, it should be noted that not always the diagnosis, which seemed obvious at first, is confirmed after a thorough examination of the patient. In addition, the genesis of hypoglycemic seizures often cannot be established as quickly as in our clinical case, especially in oncologic pathology. It may be due to the small size of the malignancy, difficult availability of the tumor for imaging by instrumental methods and other factors. Numerous diagnostic algorithms for determining the cause of hypoglycemic states have been described in the literature, but each of the following algorithms only complements the previous one, taking into account the results of new clinical trials. The article emphasizes that strict adherence to modern guidelines for the management of patients with hypoglycemia will not only promote the timely establishment of the etiological factor of this condition and adequate treatment of the underlying disease, but also improve the quality and sometimes save the patient's life.

KEY WORDS: hypoglycemia, hypoglycemic syndrome, insulinoma, malignant liver tumor

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tykhonova Tetiana, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 5, lane Balakireva, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: tmtykhonova@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9196-9113

Barabash Nadiya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 5, lane Balakireva, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9807-2683

Soldatenko Inna, MD, PhD, V. N. Karazin Kharkiv National University, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, School of Medicine, 5, lane Balakireva, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: soldinna@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7454-4428

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ С УЧЕТОМ ИХ ГЕТЕРОГЕННОСТИ (обзор литературы и собственное наблюдение)

Тихонова Т., Барабаш Н., Солдатенко И.

Статья посвящена проблеме дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся развитием гипогликемии. В клинической практике гипогликемический синдром обычно связывают с сахарным диабетом и рассматривают как неблагоприятное последствие сахароснижающей терапии, однако генез этого состояния может быть разнообразным. В обзоре литературы приведены возможные причины низкого уровня сахара крови как эндокринного, так и неэндокринного генеза, разъяснены их патогенетические механизмы. Отмечено, что нередко гипогликемические состояния остаются недиагностированными на фоне существующей тяжелой соматической патологии, в то время как они могут быть причиной ухудшения самочувствия, коматозного состояния, а иногда даже смерти больного. Среди причин гипогликемических состояний неэндокринного генеза отдельное место занимают злокачественные опухоли, иллюстрацией чего является приведенный в статье клинический случай из собственного опыта. Анализируя данную историю болезни, следует отметить, что не всегда диагноз, который казался очевидным сначала, находит подтверждение после всестороннего обследования больного. Кроме того, генез гипогликемических приступов чаще всего не удается установить так быстро, как в нашем наблюдении, особенно при онкопатологии, что может быть обусловлено малыми размерами злокачественного новообразования, труднодоступностью опухоли для визуализации при использовании инструментальных методов исследования и другими факторами. В литературе описаны многочисленные диагностические алгоритмы по установлению причины гипогликемических состояний, однако каждый из последующих алгоритмов лишь дополняет предыдущий с учетом результатов новых клинических исследований. В статье отмечается, что четкое соблюдение современных рекомендаций по ведению больных гипогликемией будет способствовать не только своевременному установлению этиологического фактора данного состояния и проведению адекватного лечения основного заболевания, но и позволит улучшить качество, а иногда и спасти жизнь больного.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогликемия, гипогликемический синдром, инсулинома, злокачественная опухоль печени

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихонова Татьяна Михайловна, д.мед.н., професор, заведующая кафедрой внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пер. Балакирева, 5, Харьков, Украина, 61103, e-mail: tmtykhonova@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9196-9113

Барабаш Надежда Евгеньевна, к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пер. Балакирева, 5, Харьков, Украина, 61103, тел. 0661874623, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9807-2683

Солдатенко Инна Викторовна, к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный університет имени В. Н. Каразина, пер. Балакирева, 5, Харьков, Украина, 61103, e-mail: soldinna@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7454-4428

Scientific edition

The Journal
of V. N. Karazin Kharkiv
National University

series «Medicine»

Issue 39

Наукове видання

Вісник
Харківського
національного
університету
імені В. Н. Каразіна

серія «Медицина»

Випуск 39

Computer typesetting: ***Blinkova O. V.***

Комп'ютерне верстання: ***Блінкова О. В.***

The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: ***Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).***

Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: ***Наукова періодика Каразінського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (РІНЦ), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).***

Підп. до друку 26.08.2020 р. Формат 60×84/8
Папір офсетний. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 13,2. Обл.-вид. арк. 15,3
Наклад 50 пр.

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна
Видавництво
61022, м. Харків, майдан Свободи, 4
Тел.: 705-24-32
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.