

ЗАСНОВНИК:

Державна наукова установа «Науково-практичний
центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами

FOUNDER:

State Institution of Science «Research and Practical
Centre of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department

Головний редактор – Дячук Д. Д.

Заступники головного редактора –

Коломоєць М. Ю., Ященко Ю. Б.

Провідні редактори – Грішин В. Б., Гирявенко О. Я.

Відповідальний секретар – Кондратюк Н. Ю.

Літературний редактор – Гирявенко О. Я.

Editor-in-chief – Diachuk D. D.

Deputy chief editors –

Kolomoiets M. Yu., Yaschenko Yu. B.

Managing editor – Grishin V. B., Giryavenko O. Ya.

Executive secretary – Kondratyuk N. Yu.

Copy editor – Giryavenko O. Ya.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бевзенко Т. Б. (Україна)	Курик О. Г. (Україна)
Буряк О. Г. (Україна)	Мельник В. С. (Україна)
Вежновець Т. А. (Україна)	Павлюкович Н. Д. (Україна)
Гандзюк В. А. (Україна)	Гладкевич А. В. (Нідерланди)
Грузева Т. С. (Україна)	Снежницький В. О. (Республіка Білорусь)
Головко С. В. (Україна)	
Зюков О. Л. (Україна)	
Кобиляк Н. М. (Україна)	

DRAFTING COMMITTEE

Bevzenko T.B. (Ukraine)	Kuryk O. G. (Ukraine)
Buriak O.G. (Ukraine)	Melnik V.S. (Ukraine)
Vezhnovets T.A. (Ukraine)	Pavlyukovich N.D. (Ukraine)
Gandziuk V.A. (Ukraine)	Gladkevich A.V. (Netherlands)
Gruzeva T. S. (Ukraine)	Snezhitskiy V.A. (Republic of Belarus)
Golovko S. V. (Ukraine)	
Zukov O. L. (Ukraine)	
Kobyliak N. M. (Ukraine)	

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова редакційної ради Дячук Д. Д.

Коломоєць М. Ю. (Україна)	Пархоменко О. М. (Україна)
Гриценко В. І. (Україна)	Страфун С. С. (Україна)
Грузева Т. С. (Україна)	Файнзільберг Л. С. (Україна)
Лазоришинець В. В. (Україна)	Ященко Ю. Б. (Україна)
Нетяженко В. З. (Україна)	Евальд Геринг (Німеччина)

EDITORIAL BOARD

Chairman of the editorial board Diachuk D. D.

Kolomoiets M. Yu. (Ukraine)	Parkhomenko O. M. (Ukraine)
Gritsenko V. I. (Ukraine)	Strafun S. S. (Ukraine)
Gruzeva T. S. (Ukraine)	Fainzillberg L. S. (Ukraine)
Lazorishinets V. V. (Ukraine)	Yaschenko Yu. B. (Ukraine)
Neetyzhenko V. Z. (Ukraine)	Ewald Goering (Germany)

Адреса редакції:

01014, м. Київ, вул Верхня, 5, Україна
Тел. (044) 254-68-71, e-mail: mag.cp.medical@gmail.com
<http://www.cp-medical.com>

Періодичність виходу – 2-4 рази на рік

Свідцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
№ 17834-6684P від 04.05.2011 р.

Рекомендовано до друку Вченою радою
ДНУ "НПЦ ПКМ" ДУС (протокол №7 від 25.10.18 р.).
Підписано до друку 25.10.18 р.

Видавець – Державна наукова установа
«Науково-практичний центр профілактичної
та клінічної медицини» Державного управління справами

Журнал індексується в CrossRef (США)

Усі статті обов'язково рецензуються.
Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб
матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається
лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність
за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Державна наукова установа
«Науково-практичний центр профілактичної
та клінічної медицини»
Державного управління справами

**Editor's address:**

5, Verhnya str., Kyiv, Ukraine, 01014
Tel. (044) 254-68-71, e-mail: mag.cp.medical@gmail.com
<http://www.cp-medical.com>

Periodicity – 2-4 times a year

Certificate of state registration
of printed mass media № 17834-6684P,
dated 04.05.2011.

Recommended for printing by the Academic Council
of SIS «RPC PCM» SAD (record №7, dated 25.10.18.).
Signed for printing on 25.10.18.

Publisher – State Institution of Science «Research
and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department

Journal is indexed in CrossRef (USA)

Submitted articles are peer reviewed.
The reproduction in whole or in part of any material
published in the present issue is permitted only
with the written editor's permission. The advertiser
is responsible for the content of the promotional materials.

© State Institution of Science
«Research and Practical Centre
of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department

ЗМІСТ

№ 2 (5)

МЕТОДИ, МЕТОДИКИ, ТЕХНОЛОГІЇ

Квасніцький М. В.

- Пункційні методики в лікуванні
спондилоартрозу поперекового відділу хребта 6**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.01

*Шапринський В. О., Гупало Ю. М.,
Шапринський В. В., Швед О. Є.,
Наболотний О. І., Шаповалов Д. Ю.*

- Лазерні технології в лікуванні
ускладнених форм варикозного
розширення вен нижніх кінцівок 17**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.02

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

*Литвак О. О., Хабрат Б. В.,
Хабрат А. Б., Лисенко Б. М.*

- Оптимізація відновлювальної терапії
у жінок із синдромом полікістозних яєчників
після хірургічного лікування 22**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.03

Бойко М. І., Чернокульський І. С.

- Патогенетичні особливості розвитку
варикоцеле та його ускладнень
і вдосконалення хірургічного лікування 33**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.04

*Самойленко Г. Е., Сияченко О. В.,
Сияченко Ю. О., Пилипенко Р. В.*

- Эффективность и пути
оптимизации эндоваскулярной
лазерной коагуляции
при варикозном расширении
вен нижних конечностей 43**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.05

Черний Т. В.

- Усовершенствование диагностики
и лечения цереброваскулярных
осложнений артериальной гипертензии
у больных с хронической ишемией мозга 50**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.06

*Беньковська Л. К., Міщенко О. Ю.,
Костюкевич О. М.*

- Прогностичне значення
окремих біохімічних показників крові
у виникненні ускладнень
гострого коронарного синдрому 63**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.07

*Костюкевич О. М.,
Міщенко О. Ю.,
Беньковська Л. К.*

- Особенности влияния анемий
на перебіг гострого
коронарного синдрому 71**
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.08

CONTENTS

№ 2 (5)

METHODS, PROCEDURES, TECHNOLOGIES

Kvasnitskyi M. V.

- Injection methods of lumbar
spondylarthrosis treatment** 6
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.01

*Shaprynskyi V. O., Hupalo Y. M.,
Shaprynskyi V. V., Shved O. E.,
Nabolotnyi O. I., Shapovalov D. Y.*

- Application of laser technologies
for treatment of complicated varicose veins
of lower limbs** 17
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.02

CLINICAL MEDICINE

Lytvak O. O., Khabrat B. V., Khabrat A. B., Lysenko B. M.

- Improving of recovery therapy
in women with surgically
treated polycystic ovary syndrome** 22
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.03

Boyko M. I., Chornukulsky I. S.

- Varicocele and its complications:
pathogenesis, improving
of surgical treatment** 33
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.04

*Samoilenko G. Ye., Syniachenko O. V.,
Syniachenko Yu. O., Pylypenko R. V.*

- Endovascular laser coagulation
of the lower limbs varicose veins:
effectiveness and optimization** 43
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.05

Cherniy T. V.

- Improving diagnosis and treatment
of cerebrovascular complications
and premorbid conditions
of arterial hypertension in patients
with chronic cerebral ischemia** 50
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.06

*Benkovska L. K., Mishcheniuk O. Y.,
Kostiukevych O. M.*

- The prognostic value
of the certain blood
biochemical parameters
on the complications in patients
with acute coronary syndrome** 63
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.07

*Kostiukevych O. M.,
Mishcheniuk O. Y.,
Benkovska L. K.*

- Impact of anemia
on the clinical course
of acute coronary syndrome** 71
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.08

№ 3 (6)

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

- Сербул М. М., Шептуха С. А., Яскевич О. О.
Лапароскопічні технології в лікуванні гриж
стравохідного отвору діафрагми 78
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.09

МЕТОДИ, МЕТОДИКИ, ТЕХНОЛОГІЇ

- Черний В. И.
Сбалансированные растворы
в инфузионной терапии. Резервная щелочность.
Идеальный инфузионный раствор 83
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.10

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Шептуха С. А.
Вдосконалення діагностики та лікування
первинного гіперпаратиреозу в пацієнтів
із хірургічною патологією щитоподібної залози 93
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.11
- Курик О. Г., Коломоєць М. Ю.,
Яковенко В. О., Ткаченко Р. П.
Патоморфологічна характеристика неепітеліальних
підслизових новоутворень шлунка після видалення
шляхом ендоскопічної підслизової дисекції 103
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.12

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

- Ткаченко Р. П., Курик О. Г.,
Головко А. С., Лазаренко Г. О.
Локальний рецидив
адренокортикального раку
через 18 років після адреналектомії:
клінічний випадок 116
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.13

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ «МІНІІНВАЗІЙНІ
МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ЇХ
АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ:
ДОСВІД, ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ»

- Денисенко А. И., Черний В. И.
Оцінка використання парацетамолу
в періопераційному знеболюванні
для лапароскопічних втручань у дорослих. 123

- Черний В. И., Денисенко А. И.
Принципы анестезии и интенсивной терапии
в малоинвазивной хирургии 125

- Стащенко Д. Д., Ручкін В. С.,
Орлов М. О., Горшкова Є. В.
Знеболювання в ендоскопічній хірургії
органів грудної порожнини 127

- Котенко О. Г., Федоров Д. О.,
Остапишен О. М., Юзвик К. О.
Роль лапароскопічного доступу
в хірургічному лікуванні злоякісних
і доброякісних новоутворень печінки 129

- Іоффе О. Ю., Кривопустов М. С.,
Цюра Ю. П., Стеценко О. П., Тарасюк Т. В.
Двоетапне хірургічне лікування хворих
із суперожирінням 131

- Слепов О. К., Пономаренко М. В., Скиба О. С.,
Маркевич О. В., Шипот О. Г., Штанько І. І.
Досвід лапароскопічного лікування
хірургічної та урологічної патології в дітей 133

- Лысунец П. Б., Шевченко В. Ю., Задорожный Г. В.,
Нестеренко Н. Н., Ткачук И. В., Чернокижская Н. В.
Ближайшие и отдаленные осложнения
лапароскопических противорефлюксных операций
(клинические случаи) 135

- Яценко Ю. Б., Буряк О. Г., Заболотна І. Е.
Застосування інтегрованих систем оцінки
тяжкості стану новонароджених у критичних станах .. 137

- Буряк О. Г., Яценко Ю. Б.
Синдром гострого пошкодження легень у новонароджених.
Критерії діагностики за результатами
змін показників легеневого гомеостазу 138

- Буряк О. Г.
Активність процесів ліпопероксидації
як маркер паренхіматозної дихальної
недостатності у новонароджених 140

- Gandzyuk V. A.
Determination of the effectiveness of the advanced position
management system of the functional approach
and the results of expert evaluation. 141

- Gandzyuk V. A.
Self-management of multidisciplinary medical preventive
health institution for functional method 142

№ 3 (6)

ACTUAL PROBLEM

- Serbul M. M., Sheptukha S. A., Yaskevich O. A.*
**Application of laparoscopic technologies
 for the treatment of hiatal hernia** 78
 DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.09

METHODS, PROCEDURES, TECHNOLOGIES

- Cherniy V. I.*
**The use of balanced solutions for fluid therapy.
 The reserve alkalinity. The ideal infusion solution** 83
 DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.10

CLINICAL MEDICINE

- Sheptukha S. A.*
**Improving of diagnosis and treatment
 of primary hyperparathyroidism in patients
 with thyroid pathology** 93
 DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.11

- Kuryk O. G., Kolomoys M. Yu.,
 Yakovenko V. O., Tkachenko R. P.*
**Pathomorphological characteristics
 of non-epithelial submucosal gastric tumors
 removed by endoscopic submucosal dissection** 103
 DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.12

CLINICAL CASES

- Tkachenko R. P., Kuryk O. G., Golovko A. S., Lazarenko G. O.*
**Late local recurrence of adrenocortical
 carcinoma 18 years after adrenalectomy: case report** 116
 DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.13

**MATERIALS OF THE SCIENTIFIC
 AND PRACTICAL CONFERENCE
 «MINIMALLY INVASIVE TREATMENT
 AND RELATED ANESTHESIA: EXPERIENCE,
 ISSUES AND FUTURE DIRECTIONS»**

- Denysenko A. I., Cherniy V. I.*
**Evaluation of the use of paracetamol
 in perioperative analgesia for laparoscopic
 interventions in adults** 123

- Cherniy V. I., Denysenko A. I.*
**Principles of anesthesia and intensive care
 in minimally invasive surgery** 125

- Stashenko D. D., Ruchkin V. S.,
 Orlov M. O., Horshkova Ye. V.*
Anesthesia in the endoscopic thoracic surgery 127

- Kotenko O. G., Fedorov D. O.,
 Ostapishen O. M., Uswick K. O.*
**The role of laparoscopic access
 in the surgical treatment of patients
 with malignant and benign liver tumors** 129

- Ioffe O. Yu., Kryvopustov M. S.,
 Tsyura Yu. P., Stetsenko O. P., Tarasyuk T. V.*
**Two-stage surgical treatment
 of patients with superobesity** 131

- Slyepov O. K., Ponomarenko M. V., Skyba O. S.,
 Markevych O. V., Shypot O. H., Shtan'ko I. I.*
**Experience of laparoscopic treatment
 of children with surgical
 and urological pathology** 133

- Lysunets P. B., Shevchenko V. Yu.,
 Zadorozhny G. V., Nesterenko N. N.,
 Tkachuk I. V., Chernoknyzhnaia N. V.*
**Early and late complications of laparoscopic
 antireflux surgical interventions. Clinical cases** 135

- Yashchenko Yu. B.,
 Buriak O. H., Zabolotna I. E.*
**Application of the integrated systems
 for assessing the severity of newborns'
 condition in critical illnesses** 137

- Buriak O. H., Yashchenko Yu. B.*
**Acute pulmonary injury in newborns.
 Criteria for diagnosis based
 on changes in pulmonary homeostasis** 138

- Buriak O. H.*
**The activity of lipoperoxidation processes
 as a marker of parenchymal respiratory
 failure in newborns** 140

- Gandzyuk V. A.*
**Determination of the effectiveness
 of the advanced position management system
 of the functional approach and the results
 of expert evaluation** 141

- Gandzyuk V. A.*
**Self-management of multidisciplinary
 medical preventive health institution
 for functional method** 142

М.В. Квасніцький

ПУНКЦІЙНІ МЕТОДИКИ В ЛІКУВАННІ СПОНДИЛОАРТРОЗУ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Висока розповсюдженість дегенеративно-дистрофічного ураження хребта та мала ефективність терапії спондилоартрозу робить актуальним дослідження підходів до лікування пацієнтів із нижньопоперековим боєм, зумовленим переважно спондилоартрозом.

Мета дослідження – визначити ефективність радіочастотної денервації дуговідросткових (фасеткових) суглобів (РЧД ДВС) у вигляді монотерапії та в поєднанні з періартикулярним введенням місцевих анестетиків і стероїдних препаратів у лікуванні хворих із нижньопоперековим больовим синдромом (НПБС), в яких переважають явища спондилоартрозу.

Матеріал і методи. З використанням методу РЧД ДВС за допомогою апарата RFG-1A/RFG-1B (Radionics) прооперовано 136 пацієнтів (73 чоловіки та 63 жінки, віком від 44 до 81 року) з приводу НПБС, у яких провідним клінічним проявом був артроз дуговідросткових суглобів (основна група). Для 31 пацієнта (15 жінок і 16 чоловіків, віком від 42 до 83 років), включених до контрольної групи, використовували консервативні методи лікування: нестероїдні протизапальні препарати, судинну, відновну та дегідратаційну терапію, фізіотерапію, ЛФК, масаж, голкотерапію. Також проаналізовано ранні та віддалені результати лікування 78 пацієнтів (37 чоловіків і 41 жінка, віком від 51 до 79 років) з НПБС, в яких провідним клінічним проявом був артроз дуговідросткових суглобів (друга основна група), та яким було проведено РЧД ДВС у поєднанні з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату. У цьому фрагменті дослідження контрольну групу склали 136 пацієнтів (73 чоловіків і 63 жінки, віком від 44 до 81 років) з нижньопоперековим боєм, в яких домінували явища спондилоартрозу та які лікувалися виключно за допомогою методу РЧД ДВС. Оцінку больового синдрому проводили чотири рази – в передопераційний, поопераційний період (протягом тижня), через три місяці та через один рік після лікування за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю та опитувальником індексу непрацездатності Освестрі.

Результати. Вірогідно ліпші результати в ранній період отримано в групі пацієнтів, яким поєднували РЧД ДВС із періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату. Натомість у віддалений період (через 1 рік після лікування) в основній і контрольній групі результати не різнились.

Висновки. Отримані результати лікування в ранній і віддалений поопераційний період свідчать про ефективність і безпечність як самої РЧД ДВС, так і її поєднання з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату в хворих із НПБС, в яких домінують явища спондилоартрозу. Обидві методики можуть бути рекомендованими до включення в алгоритм лікування фасеткового синдрому за неефективності консервативної терапії.

Ключові слова: спондилоартроз, нижньопоперековий больовий синдром, радіочастотна денервація дуговідросткових суглобів, періартикулярні блокади, фасетковий синдром.

ВСТУП

За статистикою ВООЗ, від больових вертеброгенних синдромів потерпають 40-80% дорослого насе-

лення віком 25-55 років – у період найактивнішої трудової діяльності. Аналіз сучасного стану проблеми фасеткової артропатії дозволяє говорити про високу розповсюдженість даної патології серед

пацієнтів із болем у спині. Найчастішою причиною звернення до лікаря є не ізольований корінцевий біль, а вертеброгенний, зумовлений ураженням міжхребцевих дисків і міжхребцевих суглобів, причому кількість ноціцепторів в останньому випадку є значно більшою [1]. Дедалі більше авторів поділяють точку зору, що дискогенний больовий синдром і спондилоартроз – це прояви дегенеративного ураження хребта, що формуються одночасно та впливають один на одного, чому є як анатомічні, так і ортопедичні передумови: спільність іннервації фіброзного кільця міжхребцевого диска та суміжних рухових сегментів, природне збільшення навантаження на руховий сегмент внаслідок пошкодження фіброзного кільця та навпаки [2]. Рефлекторно-больові синдроми вертеброгенного характеру обумовлено як дискогенними причинами, так і дегенеративними змінами дуговідросткових суглобів (ДВС), які формують фасетковий синдром і, відповідно, зумовлюють віддзеркалені больові синдроми. Більшість авторів вказують на труднощі, пов'язані зі встановленням діагнозу «фасетковий синдром», відзначаючи, що ключовим чинником, методом верифікації такого діагнозу є проведення лікувально-діагностичних блокад рухових сегментів. За їх ефективності (зменшення або ліквідація больового синдрому) виконується лікувальна денервація цих суглобів. Частина фахівців за наявності в пацієнтів клінічної картини некомпресійних синдромів виконують денервацію фасеткових суглобів одразу, ґрунтуючись на тому, що близько 30% результатів після лікувально-діагностичних блокад є хибно позитивними [3, 4].

Діагностика фасеткової артропатії як артропатичного синдрому полягає в диференціації болю в нижній частині спини не лише з можливим диско-радикулярним конфліктом, але й із синдромом сегментарної нестабільності, м'язово-тонічним і міофасціальним больовими синдромами. Для артропатичного синдрому характерно підсилення болю під час навантаження та наприкінці дня, зменшення болю в спокої; ротація та розгинання хребта дозволяють локалізувати хворобливий суглоб, а ін'єкція місцевого анестетика в проекцію суглоба не лише зменшує біль, а й є доказовим знаком на користь спондилоартрозу. На підставі доказів, що ґрунтуються на результатах клінічних та епідеміологічних досліджень, запропоновано комплексний інтервенційний алгоритм ведення пацієнтів із болем у спині. Важливо скрупульозно оцінити не лише анамнестичні, клінічні, але й психосоціальні дані для виключення протипоказань до застосування інтервенційного алгоритму ведення пацієнтів із болем у спині. Впровадження в практику візуалізації ДВС за допомогою комп'ютерної томографії, електронно-оптичного

перетворювача та навіть звичайної рентгенографії дозволяє цілеспрямовано вводити періартикулярно місцеві анестетики. Е.В. Подчуфарова та Н.Н. Яхно [5] справедливо зауважують, що крім «морфологічних», структурних передумов хронізації больового синдрому (нейродистрофічні зміни хребта, м'язів, зв'язок, суглобів та їх капсул, порушення біомеханіки хребта), хронічний перебіг болю в спині можуть провокувати спадкова схильність, приєднання нейропатичного компоненту болю, порушення в психоемоційній сфері та використання неадекватних копінг-стратегій. У реальній клінічній практиці, як правило, лікар стикається з комплексом причин, що зумовлюють хронічний перебіг больового синдрому.

У лікуванні фасеткової артропатії насамперед серед терапевтичних заходів рекомендується призначення нестероїдних протизапальних препаратів, а також засобів, що містять хондроїтину сульфат натрію та глюкозамін. Нарівні з консервативною терапією в лікуванні фасеткового синдрому можуть використовуватись специфічні малоінвазійні втручання на суглобах. Зокрема, в пацієнтів із позитивним ефектом від діагностичних блокад виконують інтра- та періартикулярні лікувальні блокади з місцевими анестетиками та стероїдними гормонами (бетаметазон, дексаметазон, метилпреднізолон). Дані про ефективність таких блокад є суперечливими. Вважається, що найбільш чіткий і тривалий ефект вони можуть давати в пацієнтів із вираженим запальним компонентом на тлі дегенеративних змін та в пацієнтів із позитивним ефектом від діагностичних блокад [6]. Після інтраартикулярного введення тріамціалону та лідокаїну в пацієнтів із фасетковим синдромом на поперековому рівні хребта відзначали зниження болю та функціональної недостатності за індексом Освестрі [7]. Водночас інші дослідники не рекомендують інтраартикулярні фасеткові ін'єкції [8]. Основна перевага періартикулярних блокад перед внутрішньосуглобовим введенням лікарських засобів полягає в тому, що навколо ДВС є велика кількість ноціцептивних вегетативних утворень, які відіграють основну роль у формуванні різноманітних рефлекторних синдромів спондилоартрозу [9]. Тому спочатку мають застосовуватись параартикулярні блокади, оскільки вони є ефективнішими, та їх легше виконати [10].

Больовий синдром, пов'язаний з ураженням ДВС, вперше описано на початку минулого століття, термін «фасетковий синдром», під яким розуміють біль, що походить зі структур ДВС, введено V. Mooney і J. Robertson 1976 року. За сучасними уявленнями, остеохондроз хребта – це поліетіологічний дегенеративно-дистрофічний процес, що починається в міжхребцевому диску, поширюється

на тіла хребців, міжхребцеві суглоби та зв'язковий апарат. У значної кількості пацієнтів дискогенний больовий синдром поєднується з фасетковим синдромом, у зв'язку з чим усунення дискорадикулярного конфлікту часто не вирішує проблему поперекового больового синдрому, тому застосування радіочастотної хірургії на поперековому рівні хребта відкриває нові можливості у вирішенні проблеми болю в нижній частині спини. Остеоартроз міжхребцевих суглобів (спондилоартроз, фасетковий синдром, артропатія ДВС) відіграє важливу роль у формуванні хронічного болю в нижній частині спини, за даними літератури, його частота становить від 5% до 40% залежно від діагностичних критеріїв [11, 12]. Вважають, що частота дегенеративних змін ДВС у популяції складає від 40% до 85% і збільшується з віком [13]. Спондилоартроз — це дегенеративні патологічні зміни в міжхребцевих суглобах, що спричиняють їх деформацію та формування стійкого больового синдрому. Ці зміни в ДВС формуються та прогресують за наявності дегенеративних змін у міжхребцевих дисках внаслідок зменшення висоти міжхребцевих проміжків, що зумовлює порушення біомеханіки в хребцевих сегментах. Наводимо динаміку формування та прогресування спондилоартрозу: початковими проявами артропатії ДВС є незначне звуження суглобових щілин, склерозування суглобових поверхонь, поява поодиноких дрібних остеофітів. Артропатія другої стадії характеризується вираженим звуженням та деформацією суглобової щілини, вираженим остеосклерозом та остеофітозом. За артропатії третьої стадії виявляють значне звуження та деформацію суглобових щілин, остеосклероз із вираженим остеофітозом, що деформує хребтовий канал [14]. Складність діагностики спондилоартрозу зумовлено й тим, що не визначено типові клінічні характеристики болю, пов'язаного з ураженням ДВС. Основним методом діагностики фасеткового синдрому є блокада при-середньої (медіальної) гілки задньої первинної гілки спинномозкового нерва місцевим анестетиком або його внутрішньосуглобове введення.

Обговорюється такий інноваційний метод лікування больового фасеткового синдрому, як радіочастотна денервація (РЧД) ДВС. Одноставної думки в авторів щодо ефективності РЧД ДВС немає [15, 16]. Деякі з них повідомляють про ефективність методу [17-21], інші заперечують цю ефективність [22], що зумовлює розбіжності клінічних рекомендації. Так, у рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із хронічним болем у спині, створених для системи охорони здоров'я Великої Британії (NICE — National Institute for Health and Clinical Excellence) є положення — не направляти пацієнтів для лікування із застосуванням РЧД; а

інші автори з позицій доказової медицини рекомендують використання методу [23-25].

Мета дослідження — визначити ефективність РЧД ДВС у вигляді монотерапії та в поєднанні з періартикулярним введенням місцевих анестетиків і стероїдних препаратів у лікуванні хворих із нижньо-поперековим больовим синдромом (НПБС), в яких переважають явища спондилоартрозу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

З використанням методу РЧД ДВС за допомогою апарата RFG-1A/RFG-1B (Radionics) прооперовано 136 пацієнтів (73 чоловіки та 63 жінки, віком від 44 до 81 року) з приводу НПБС, у яких провідним клінічним проявом був артроз ДВС (основна група).

Для 31 пацієнта (15 жінок і 16 чоловіків, віком від 42 до 83 років), включених до контрольної групи, використовували консервативні методи: нестероїдні протизапальні препарати, судинну, відновну та дегідратаційну терапію, фізіотерапію, ЛФК, масаж, голкотерапію.

Також проаналізовано ранні і віддалені результати лікування 78 пацієнтів (37 чоловіків і 41 жінка, віком від 51 до 79 років) з НПБС, в яких провідним клінічним проявом був артроз ДВС, і яким проведено РЧД ДВС у поєднанні з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату. У цьому фрагменті дослідження контрольну групу склали 136 пацієнтів (73 чоловіків і 63 жінки, віком від 44 до 81 років) із НПБС, у яких домінували явища спондилоартрозу та які лікувалися виключно за допомогою методу РЧД ДВС.

Оцінку больового синдрому проводили чотири рази — в передопераційний, поопераційний періоди (протягом тижня), через три місяці та через один рік після лікування. Використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) болю та опитувальник індексу непрацездатності Освестрі.

Пацієнти всіх груп лікувались у Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами в період з 2012 по 2016 роки.

Клінічне обстеження пацієнтів включало: фізичне обстеження (загальносоматичне, детальне неврологічне), а також оцінку за стандартизованими опитувальниками та шкалами. В усіх пацієнтів клініко-неврологічні прояви дегенеративного ураження хребта корелювали з даними візуалізуючих методів дослідження, зокрема, спондилографії,

МРТ і КТ поперекового відділу хребта. Головною ланкою в клінічному обстеженні пацієнтів зі спондилоартрозом є оцінка вираженості больового синдрому. Використовували ВАШ болю та опитувальник індексу непрацездатності Освестрі. ВАШ болю – простий демонстративний інструмент оцінки здоров'я та якості життя. Пацієнт на 10-сантиметровій лінійці позначав своє прийняття інтенсивності болю. Для зручності та простоти формулювання сантиметри трансформували в бали. Вираженість больового синдрому оцінювали напередодні операції, через 1 тиждень після неї, через 3 місяці та 1 рік після лікування.

Порівнювали ефективність двох методик лікування дегенеративних захворювань хребта з переважним ураженням ДВС, що проявлялися хронічним НПБС: РЧД ДВС і класичного багатовекторного консервативного лікування.

Пацієнтам основної групи перед оперативним втручанням під контролем електронно-оптичного перетворювача (ЕОП) здійснювали періартикулярну блокаду 2% розчином лідокаїну (до 6 мл) на рівні ураження з діагностичною метою. Тимчасове зменшення інтенсивності болю або зникнення НПБС свідчило, що джерелом болю є уражений суглоб.

РЧД ДВС виконували у положенні хворого лежачи на животі під місцевою анестезією 0,5% розчином новокаїну (4 мл). Під контролем ЕОП проводили пункцію навколо уражених міжхребцевих суглобів у характерних точках – точках-мішенях РЧД. Під контролем ЕОП голку вводили в зовнішньобічну поверхню ДВС, у ділянку локалізації присередньої (медіальної) гілки спинномозкового нерва (первинної задньої гілки). Далі мандрен голки замінювали на активний електрод, з'єднаний із радіочастотним генератором, що продукує імпульсний струм високої частоти, через електрод його підводили в точки-мішені РЧД. Для ідентифікації коректного положення голки за допомогою радіочастотного генератора RFG-1A/RFG-1B (Radionics) проводили електростимуляцію фасеткових нервів із частотою 50 Гц. Пацієнт, як правило, відчував поколювання в ділянці відповідного ДВС. Частоту зменшували до 2 Гц й оцінювали стан м'язів кінцівок. Відсутність скорочень м'язів кінцівок свідчила про коректне положення електрода. РЧД технологічно є потік високочастотного електричного струму від активного електрода до пасивної пластинки, що руйнує тканини навколо активного електрода. Електричний струм, що проходить крізь тканину, нагріває її. Інтенсивність нагрівання тканини залежить від її електричного опору (імпедансу). Внаслідок теплового нагрівання тканини відбувається денатурація білків нервових структур (нервова

тканина зазнає стану парабіозу) в безпосередній близькості від електрода. Деструкцію проводили за температури 70°C впродовж до 1 хв.

Тривалість маніпуляції не перевищувала 30 хв. У 50% пацієнтів відзначали легкі нетривалі поколювання та пощипування під час проведення маніпуляції. Після мікровтручання самопочуття пацієнтів було добрим, ускладнень не було. Протягом 1 години пацієнту рекомендували ліжковий режим, через 2 години виписували.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів параметричного аналізу біометричних показників (за критерієм Т Стьюдента відмінності вважали вірогідними за $p \leq 0,05$, є тенденція – за $0,1 > p > 0,05$, і є значущою різницю за $p > 0,1$). Проводили аналіз отриманих результатів із застосуванням критерію згоди χ^2 . Обробку даних виконували на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel 2000, Microsoft Access 2000 в операційній системі Windows 98.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У даному дослідженні тривалість лікування пацієнтів із застосуванням методу РЧД ДВС складала один день, хворих контрольної групи – в середньому 28 днів.

Перед оперативним втручанням усереднений показник вираженості больового синдрому за ВАШ становив 8,1 бала. У ранній поопераційний період відмінні результати (біль відсутній) відзначено в 72 пацієнтів, добрі (регрес болю до 2 балів) – у 27, задовільні (регрес болю до 4 балів) – у 26, незадовільні (регрес болю до 6 балів і більше) – в 11. Через 3 міс. після лікування обстежено 110 пацієнтів, відмінні результати виявлено в 54, добрі – в 22, задовільні – у 18, незадовільні – у 16. Через 1 рік після лікування обстежено 84 пацієнти, відмінні результати відзначено в 22, добрі – в 19, задовільні – в 24, незадовільні – в 19.

Напередодні операції усереднений показник вираженості больового синдрому за індексом Освестрі становив 42 бали. У ранній поопераційний період відмінні результати (регрес болю до 5 балів) відзначено в 76 пацієнтів, добрі (регрес болю до 15 балів) – у 29, задовільні (регрес болю до 25 балів) – у 22, незадовільні (регрес болю до 35 балів) – у 9. Через 3 міс. після лікування обстежено 110 пацієнтів, відмінні результати зафіксовано в 58, добрі – в 19, задовільні – в 16, незадовільні – в 17. Через 1 рік обстежено 84 пацієнти, відмінні результати виявлено в 28, добрі – у 18, задовільні – в 17, незадовільні – в 21.

Таблиця 1

**Усереднені показники вираженості больового синдрому (за ВАШ)
і функціонального стану (за індексом Освестрі) пацієнтів основної та контрольної груп**

Група	M±m			
	перед початком лікування	по завершенні лікування	через 3 міс.	через 1 рік
Основна (за ВАШ)	8,1±0,16 (n=136)	2,8±0,12*# (n=136)	3,9±0,14*# (n=110)	4,2±0,34*# (n=84)
Контрольна (за ВАШ)	7,9±0,31 (n=31)	4,3±0,18# (n=31)	6,8±0,18 (n=30)	7,5±0,48 (n=26)
Основна (за індексом Освестрі)	44±0,5 (n=136)	18±0,9*# (n=136)	28±0,8*# (n=110)	30±0,8*# (n=84)
Контрольна (за індексом Освестрі)	49±0,4 (n=31)	29±0,7# (n=31)	42±0,6 (n=30)	48±0,6 (n=26)

*Примітка:** – вірогідна різниця з показником контрольної групи (p<0,05); # – вірогідна різниця з вихідним показником (p<0,05).

Усереднені показники вираженості больового синдрому та функціонального стану пацієнтів основної та контрольної груп наведено в таблиці 1.

Відзначено вірогідну різницю в ранніх і віддалених результатах лікування між основною та контрольною групами як за індексом Освестрі, так і за ВАШ болю на користь застосування РЧД ДВС. Слід наголосити, що вірогідно позитивний результат лікування досягнуто в основній і контрольній групах щойно по завершенні лікування, проте через 3 міс. та 1 рік його спостерігали лише в основній групі. Важливо відзначити тривалий позитивний

результат лікування з використанням методу РЧД ДВС, що доводить високу його ефективність.

Особливості структурно-морфологічних змін у пацієнтів із хронічним НПБС суттєво впливають на результати лікування. Наявність супутнього ураження хребта, зокрема, спондилолістезу та стенозу хребтового каналу, а також великих гриж міжхребцевих дисків (діаметром понад 6 мм) значно погіршували результати лікування. Залежність клінічних результатів від наявності супутніх структурно-морфологічних змін хребта в хворих із НПБС наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

**Залежність функціонального стану пацієнтів за індексом Освестрі (бали)
від наявності супутніх структурно-морфологічних змін хребта**

Структурно-морфологічні зміни	(M±m)			
	перед початком лікування	по завершенні лікування	через 3 міс.	через 1 рік
Переважає спондилоартроз і грижі міжхребцевих дисків діаметром до 6 мм (контрольна група)	46±0,5	29±0,4*	42±0,6	44±0,5
Спондилоартроз у поєднанні з грижами міжхребцевих дисків діаметром понад 6 мм, спондилолістезом, стенозом (контрольна група)	53±0,6	38±0,4	50±0,6	52±0,9
Переважає спондилоартроз і грижі міжхребцевих дисків діаметром до 6 мм (основна група)	40±0,9	16±0,7*	22±0,8*	23±0,6*
Спондилоартроз у поєднанні з грижами міжхребцевих дисків діаметром понад 6 мм, спондилолістезом, стенозом (основна група)	51±0,2	31±0,6*	37±0,7	47±0,8

*Примітка:** – вірогідна різниця з вихідним показником (p<0,05).

Вірогідно позитивний результат лікування в основній групі відзначено в обох морфологічних групах, за винятком віддалених результатів у пацієнтів із поєднанням спондилоартрозу зі спондилолістезом і стенозом хребтового каналу, грижами міжхребцевих дисків діаметром понад 6 мм. Вірогідно гірші результати лікування спостерігали в пацієнтів основної групи з поєднанням спондилоартрозу з великими грижами міжхребцевих дисків (діаметром понад 6 мм), спондилолістезом і стенозом хребтового каналу як одразу по завершенні лікування, так і через 3 міс. і 1 рік, порівняно з такими в пацієнтів основної групи з поєднанням спондилоартрозу з грижами міжхребцевих дисків діаметром до 6 мм.

У контрольній групі вірогідний результат одразу по завершенні лікування виявлено лише в пацієнтів із поєднанням спондилоартрозу з малими грижами міжхребцевих дисків. Вірогідного результату лікування не досягнуто ані через 3 міс., ані через 1 рік після лікування.

Отже, встановлено чітку вірогідну різницю в результатах пацієнтів основної та контрольної груп одразу по завершенні лікування та через 3 міс. За 1 рік вірогідний позитивний результат спостерігали лише в основній групі, що свідчить про високу ефективність методу РЧД ДВС.

Ускладнень під час та після проведення втручання не було.

До переваг РЧД слід віднести можливість виконання мініінвазивного втручання під місцевою анестезією в амбулаторних умовах (хірургія одного дня), безпечність (контрольована термічна дія завдяки постійному моніторингу нагрівання та електричного опору тканин на кінчику голки), швидкий клінічний результат, короткий відновний період, відсутність ускладнень, можливість повторного здійснення.

Наступним етапом дослідження було порівняння ефективності застосування лише РЧД ДВС і поєднання РЧД ДВС із періартикулярним введенням місцевих анестетиків. Важливим елементом досягнення позитивного результату лікування є адекватне відбирання пацієнтів для проведення РЧД ДВС. Урахування чітких клінічних ознак спондилоартрозу, вираженості дегенеративних змін хребта, надто ДВС, відповідності цих змін клінічним проявам, а також використання інвазивних методів діагностики – періартикулярного введення місцевих анестетиків дозволило уточнити показання до використання методу в кожного конкретного пацієнта.

Термін лікування як лише методом РЧД ДВС, так і методом РЧД ДВС у поєднанні з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату склав 1 день.

Напередодні оперативного втручання усереднений показник больового синдрому в основній групі за ВАШ склав 7,7 бала. За результатами лікування в ранній поопераційний період (за шкалою ВАШ) пацієнти розподілились таким чином: відмінний результат (більш відсутній) – 58 хворих, добрий (регрес болю до 2 балів включно) – 12, задовільний (регрес болю до 4 балів) – 8, незадовільних результатів (регрес болю до 6 балів і більше) не було. Через 3 місяці після проведеного лікування (обстежено 69 пацієнтів), за шкалою ВАШ пацієнти розподілились так: відмінний результат – 36 хворих, добрий – 19, задовільний – 12, незадовільний – 2 хворих. Через один рік після проведеного лікування обстежено 51 пацієнта. За шкалою ВАШ пацієнти розподілились так: відмінний результат – 16 хворих, добрий – 12, задовільний – 17, незадовільний – 6 хворих.

Перед оперативним втручанням усереднений показник больового синдрому в основній групі за шкалою Освестрі склав 45 балів. У ранній поопераційний період за шкалою Освестрі отримано такі результати: відмінні (регрес болю до 5 балів) – у 60 хворих, добрі (регрес болю до 15 балів включно) – у 16, задовільні (регрес болю до 25 балів) – у 2, незадовільних результатів (регрес болю до 35 балів) не було. Через 3 місяці після проведеного лікування (обстежено 69 пацієнтів) за шкалою Освестрі отримано такі результати: відмінні – у 38 хворих, добрі – в 17, задовільні – в 12 хворих, незадовільні – в 2. Через один рік після проведеного лікування обстежено 51 пацієнта. За шкалою Освестрі отримано такі результати: відмінні – в 17 хворих, добрі – в 11, задовільні – у 18 хворих, незадовільні – в 5 хворих).

Усереднені показники больового синдрому та функціонального стану пацієнтів в основній і контрольній групах наведено відповідно в таблицях 3 і 4.

Як видно з наведених у таблицях 3 і 4 даних, виявлено вірогідний позитивний результат лікування хронічного НПБС, зумовленого переважно ураженням ДВС, і в основній, і в контрольній групах, як одразу по завершенні лікування, так і через 3 місяці та через 1 рік, що свідчить про ефективність обох методів лікування. Виявлено чітку вірогідну різницю в результатах лікування між основною та контрольною групами одразу по завершенні лікування та через 3 місяці – як за шкалою непрацездатності Освестрі, так і за ВАШ болю на користь РЧД

Таблиця 3

Усереднені показники за ВАШ (бали) больового синдрому пацієнтів основної та контрольної груп (M±m)

Група	Перед початком лікування	По завершенні лікування	Через 3 місяці	Через 1 рік
Друга основна	7,7±0,24 (n=78)	1,7±0,26*# (n=78)	2,2±0,14*# (n=69)	4,3±0,26# (n=51)
Контрольна	8,1±0,16 (n=136)	2,8±0,22# (n=136)	3,9±0,24# (n=110)	4,2±0,34# (n=84)

Примітка:* – вірогідна різниця з показником контрольної групи (p<0,05); # – вірогідна різниця з вихідним показником (p<0,05).

Таблиця 4

Усереднені показники за шкалою Освестрі (бали) функціонального стану пацієнтів основної та контрольної груп (M±m)

Група	Перед початком лікування	По завершенні лікування	Через 3 місяці	Через 1 рік
Друга основна	45±0,5 (n=78)	11±0,8*# (n=78)	18±0,9*# (n=69)	31±0,7# (n=51)
Контрольна	44±0,5 (n=136)	18±0,6# (n=136)	28±0,7# (n=110)	30±0,8# (n=84)

Примітка:* – вірогідна різниця з показником контрольної групи (p<0,05); # – вірогідна різниця з вихідним показником (p<0,05).

ДВС у поєднанні з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату. У віддалений період, через 1 рік ця різниця між основною та контрольною групами зникла.

Отже, як щойно по завершенні лікування, так і через три місяці після його проведення отримано вірогідний позитивний результат лікування пацієнтів із хронічними НПБС, зумовлених переважно ураженням ДВС, як в основній, так і в контрольній групах, що свідчить про ефективність обох методів лікування. Разом із тим, виявлена чітка вірогідна різниця в показниках основної та контрольної груп одразу по завершенні лікування та через три місяці свідчить про вірогідно вищу ефективність методу РЧД ДВС у поєднанні з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату. У віддалений період різниці між групами не виявлено, тобто в тривалій перспективі (принаймні 1 рік) між ефективністю застосування лише методу РЧД

ДВС і РЧД ДВС у поєднанні з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату немає.

Жодного ускладнення під час проведення втручання та після його проведення не зафіксовано.

ВИСНОВКИ

1. Доведено ефективність і безпечність застосування методу радіочастотної денервації дугівідросткових суглобів і його поєднання з періартикулярним введенням місцевого анестетика та стероїдного препарату в хворих із нижньопоперековим больовим синдромом, в яких домінують явища спондилоартрозу.
2. Обидва підходи можуть бути рекомендованими до включення в алгоритм лікування пацієнтів із фасетковим синдромом за неефективності консервативного лікування

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Михайлов В.П., Крутько А.В., Стрельникова А.В. и др. Изменения постурального баланса после декомпрессиивно-стабилизирующих операций у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2013. 2. С. 38-42.
2. Колотов Е.Б., Кельмаков В.В., Колотова Е.В., Аминов Р.Р., Елагин С.В. Сочетание спондилоартроза с дискогенными компрессионными и рефлекторными синдромами пояснично-крестцовой локализации. *Неврологический журнал*. 2011. 16. (6). С. 24-26.
3. Saal S. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques. *Spine*. 2002. 27. R. 2538-2545.
4. Schofferman J., Kine G. Effectiveness of repeated radiofrequency neurotomy for lumbar facet pain. *Spine*. 2004. 29. P. 2471-2473.
5. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М., 2010. 368 с.

6. Brummett C.M., Cohen S.P. Facet joint pain in Benzon: Raj's Practical Management of pain. 4th ed. Mosby. 2008.
7. Ackerman W.E., Ahmad M. Pain relief with intraarticular or medial branch nerve blocks in patients with positive lumbar facet joint SPECT imaging: a 12-week outcome study. *South Med J.* 2008. 101. P. 931–934.
8. Watters W.C., Resnick D.K., Eck J.C. et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 13: injection therapies, low-back pain, and lumbar fusion. *J. Neurosurg Spine.* 2014. Vol. 21 (1). P. 79–90.
9. Луцки А.А., Колотов Е.Б. Диагностика и лечение спондилоартроза. *Хирургия позвоночника.* 2004. 1. С. 55–59.
10. Murakami E., Tanaka Y., Aizawa T. Effect of periarticular and intraarticular lidocaine injections for sacroiliac joint pain: prospective comparative study. *J. Orthop Sci.* 2007. Vol. 12. P. 274–80.
11. Beresford Z. M., Kendall R. W., Willick S. E. Lumbar facet syndromes. *Curr Sports Med Rep.* 2010. 9(1). 50–6. Doi:10.1249/JSR.0b013e3181caba05 PubMed PMID:20071922
12. Van Kleef M., Vanelderen P., Cohen S. P., Lataster A., Van Zundert J., Mekhail N. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract.* 2010.10(5). P.459–69. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00393.x. PubMed PMID:20667027
13. Weishaupt D., Zanetti M., Hodler J., Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiol.* 1988. 209(3). P. 661–6. doi:10.1148/radiology.209.3.9844656.
14. Dolgova L. N., Krasivina I. G., Kirillov N. V. Facet arthropathies: selected issues of nomenclature, diagnosis, and therapy. *RMZh Rheumatology.* 2016. 2. P. 77–84. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153551>. (дата звернення 03.09.2018)
15. Спирин Н. Н., Киселев Д. В. Проблема хронической боли в спине: фасеточный синдром. *RMZh.* 2015. (23)17. P.1025–30. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24182546>. (дата звернення 04.09.2018)
16. Nazarenko G. I., Cherkashov A. M., Shevelev I. N., Kuymyn V. I., Kononov N. A., Nazarenko A. G., et al. Effectiveness of one-stage microdiscectomy and radiofrequency denervation of intervertebral joints compared to microdiscectomy in patients with spinal discs herniation. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko* 2014. 78(6). P. 4–8 doi:10.17116/neiro20147864–8 PubMed PMID:25809163
17. Van Zundert J., Van Boxem Koen, Joosten E. A. Clinical trials in interventional pain management: Optimizing chances for success? *Pain.* 2010. 151. P. 571–4. doi:10.1016/j.pain.2010.08.038 PubMed PMID:20851522.
18. Волков И. В., Парфенов В. Е., Карабаев И. Ш. Опыт использования высокочастотной денервации фасеточных суставов в лечении дегенеративно – дистрофических заболеваний позвоночника. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2012. 27–28(2–3). P. 46. URL: [http://www.neurojournal.kz/journal-archive/2.3-\(27.28\)-2012.html](http://www.neurojournal.kz/journal-archive/2.3-(27.28)-2012.html)
19. Kolotov E. B., Kolotova E. V., Elagin S. V., Aminov R. R., Kuz'mich M. P. The combination of referred pain syndromes because of spondyloarthrosis with non-compressive cervical and lumbar syndroms. *Neyrokhirurgiya.* 2014. (4). P. 38–43. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23803689>
20. Tyulikov K. V., Manukovsky V. A., Litvinenko I. V., Korostelev K. E., Badalov V. I. Minimally invasive treatment for radicular pain syndrome caused by degenerative lumbar spine disease. Вестник российской военно-медицинской академии. 2013.(1). P. 1–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19066695>.
21. Kononov N. A., Proshutinski S. D., Nazarenko A. G., Korolishin V. A. Radiofrequency denervation of intervertebral joints in management of facet pain syndrome. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2011.75(2). P.51–5; discussion 55. PubMed PMID: 21793296.
22. Leclair R, Fortin L, Lambert R. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain: a placebo-controlled clinical trial to assess efficacy. *Spine.* 2001. 1.26(13). P.1411–6. doi:10.1097/00007632-200107010-00003 PubMed PMID:11458140.
23. Haldeman S., Dagenais S. What have we learned about the evidenceinformed management of chronic low back pain? *The Spine Journal.* 2008.8. P. 266–277. doi:10.1016/j.spinee.2007.10.026 PubMed PMID:18164475
24. Квасніцький М. В., Дячук Д. Д. Епідуральна фармакотерапія в лікуванні дегенеративних захворювань хребта. Київ. 2017. 159 с.
25. Квасніцький М.В. Результати лікування хворих з нижньопоперековим больовим синдромом методом радіочастотної денервації фасеткових суглобів. *Український нейрохірургічний журнал.* 2017. 3. С. 18–23.

REFERENCES

1. Mykhajlov V. P., Krutjko A.V., Streljnykova A.V. (2013). Izmeneniya postural'nogo balansa posle dekompressivno-stabiliziruyushchikh operatsiy u patsiyentov s degenerativno-distroficheskimi zabolevaniyami poyasnichnogo otdela pozvonochnika [Changes in postural balance after decompressive-stabilizing operations in patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine]. *Spine Surgery*, 2, 38–42.
2. Kolotov E.V., Keljmakov V.V., Kolotova E.V., Amynov R.R., Elaghyn S.V. (2011). Sochetanye spondyloartroza s dyskoghennymu kompressyonnyu y reflektornymu syndromamu poyasnychno-krestcovej lokalizatsiyu. [The combination of spondyloarthrosis with kompreshe syndromes lumbar Locaishen]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, 16, 6, 24–26.
3. Saal S. (2002). General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques. *Spine*, 27, 2538–2545.
4. Schofferman J., Kine G. (2004). Effectiveness of repeated radiofrequency neurotomy for lumbar facet pain. *Spine*, 29, 2471–2473.
5. Podchufarova E.V., Jakhno N.N. Bolj v spine [Pain in spine]. М., 2010. 368 p.
6. Brummett C. M., Cohen S. P. Facet joint pain in Benzon: Raj's Practical Management of pain. 4th ed. Mosby, 2008.
7. Ackerman W. E., Ahmad M. (2008). Pain relief with intraarticular or medial branch nerve blocks in patients with positive lumbar facet joint SPECT imaging: a 12-week outcome study. *South Med J.*, 101, 931–934.

8. Watters W. C., Resnick D. K., Eck J. C. et al. (2014). Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 13: injection therapies, low-back pain, and lumbar fusion. *J Neurosurg Spine*, 21 (1), 79–90.
9. Lucik A. A., Kolotov E. B. (2004). Diagnostika i lechenie spondiloartroza. [Diagnostik and treatment spondiloartroz]. *Spine surgery*, 1, 55–59.
10. Murakami E., Tanaka Y., Aizawa T. (2007). Effect of periarticular and intraarticular lidocaine injections for sacroiliac joint pain: prospective comparative study. *J Orthop Sci.*, 12, 274–80.
11. Beresford Z. M., Kendall R. W., Willick S. E. (2010). Lumbar facet syndromes. *Curr Sports Med Rep.*, 9(1), 50–6. doi:10.1249/JSR.0b013e3181caba05 PubMed PMID:20071922
12. Van Kleef M., Vanelderen P., Cohen S. P., Lataster A., Van Zundert J., Mekhail N. (2010). Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract.*, 10(5), 459–69. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00393.x. PubMed PMID:20667027
13. Weishaupt D., Zanetti M., Hodler J., Boos N. (1988). MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiol.*, 209, 661–6. doi:10.1148/radiology.209.3.9844656. PubMed PMID:9844656.
14. Dolgova L. N., Krasivina I. G., Kirillov N. V. (2016). Fasetohnaya artropatiya: vybor klasyfikatsii, diagnoza i lecheniya [Facet arthropathies: selected issues of nomenclature, diagnosis, and therapy. *RMZh Rheumatology*, 2, 77–84. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153551>.
15. Spirin N. N., Kiselev D. V. (2015). Problema khronicheskoy boli v spine: fasetochnyy sindrom [The low back pain problem: faceted syndrome]. *RMZh.*, 17(23), 1025–30. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24182546>
16. Nazarenko G. I., Cherkashov A. M., Shevelev I. N., Kuymin V. I., Konovalov N. A., Nazarenko A. G., et al. (2014). Effectivnost one-stage microdiskektomii i radiochastotnoy denervatsii mezypozvonochnykh sustavov u patsiyentov z pozvonochnymy gryzami diskov [Effectiveness of one-stage microdiscectomy and radiofrequency denervation of intervertebral joints compared to microdiscectomy in patients with spinal discs herniation]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*, 78(6), 4–8. doi:10.17116/neiro20147864-8 PubMed PMID:25809163
17. Van Zundert J., Van Boxem Koen, Joosten E. A. (2010). Clinical trials in interventional pain management: Optimizing chances for success? *Pain*, 151, 571–4. doi:10.1016/j.pain.2010.08.038 PubMed PMID:20851522.
18. Volkov I. V., Parfenov V. E., Karabaev I. Sh. (2012). Opyt ispol'zovaniya vysoko-chastotnoy denervatsii fasetochnykh sustavov v lechenii degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy pozvonochnika. *Nejroxirurgiya i nevrologiya Kazaxstana*, 27–28(2–3), 46. Available at: [http://www.neurojournal.kz/journal-archive/2.3-\(27.28\)-2012.html](http://www.neurojournal.kz/journal-archive/2.3-(27.28)-2012.html)
19. Kolotov E. B., Kolotova E. V., Elagin S. V., Aminov R. R., Kuz'mich M. P. (2014). Sochetaniye bolevogo syndrome spondiloartroza s csheinyum I poyasnichnym syndromom bez kompresii [The combination of referred pain syndromes because of spondyloarthrosis with non-compressive cervical and lumbar syndroms]. *Neyrokhirurgiya*, (4), 38–43. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23803689>
20. Tyulikov K. V., Manukovsky V. A., Litvinenko I. V., Korostelev K. E., Badalov V. I. (2013). Miniinvazivnoe lechenie radikulyarnogo bolevogo sindroma vyzvanogo degenerativnym zabolevaniem poyasnichnogo otdela pozvonochnika [Minimally invasive treatment for radicular pain syndrome caused by degenerative lumbar spine disease]. *Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*, 3(1), 1–7. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19066695>.
21. Konovalov N. A., Proshutinski S. D., Nazarenko A. G., Korolishin V. A. (2011). Radiochastotnaya denervatsiya mezypozvonkovykh sustavov v lechenii fasetochnogo sindroma [Radiofrequency denervation of intervertebral joints in management of facet pain syndrome]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*, 75(2), 51–5. discussion 55. PubMed PMID: 21793296.
22. Leclaire R., Fortin L., Lambert R. (2001). Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain: a placebo-controlled clinical trial to assess efficacy. *Spine*, 26(13), 1411–6. doi:10.1097/00007632-200107010-00003 PubMed PMID:11458140.
23. Haldeman S., Dagenais S. (2008). What have we learned about the evidence-informed management of chronic low back pain? *The Spine Journal*, 8, 266–277. doi:10.1016/j.spinee.2007.10.026 PubMed PMID:18164475
24. Kvasnitskiy M. V., Diachuk D. D. (2017). Epiduralna farmakoterapiya v likuvani degenerativnykh zachvoryuvan chrebt [Epidural injections in the treatment of degenerative rachipathies]. *Kyiv*, 159.
25. Kvasnitskiy M. V. (2017). Rezultaty likuvanya patsiyentiv z nyzynepoperekovym bolevym syndromom metodom radiochastotnoi denervatsii fasetkovykh suglobiv [The results of treatment of patients with low lumbar pain syndrome using radiofrequency denervation of facet joints]. *Ukr. Neurosurg J*, 3, 18–23.

*Резюме***ПУНКЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ В ЛЕЧЕНИИ СПОНДИЛОАРТРОЗА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА****Н.В. Квасницкий**

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»

Государственного управления делами, Киев, Украина

Высокая распространенность дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника при малой эффективности терапии спондилоартроза делают актуальным исследование подходов к лечению пациентов с нижнепоясничным болевым синдромом, вызванным преимущественно спондилоартрозом.

Цель исследования – определить эффективность влияния радиочастотной денервации дугоотросчатых (фасеточных) суставов (РЧД ДООС) в виде монотерапии и в сочетании с периапартулярным введением местного анестетика и стероидного препарата на ликвидацию болевого синдрома у больных с нижнепоясничным болевым синдромом (НПБС), у которых преобладали явления спондилоартроза.

Материал и методы. С использованием метода РЧД ДООС с помощью аппарата RFG-1A/RFG-1B (Radionics) прооперированы 136 пациентов (73 мужчины и 63 женщины в возрасте от 44 до 81 лет) с НПБС, у которых доминировали явления спондилоартроза (основная группа). Для 31 пациента (15 женщин и 16 мужчин в возрасте от 42 до 83 лет), включенных в контрольную группу, использовали консервативные методы лечения: нестероидные противовоспалительные препараты, сосудистую, восстановительную и дегидратационную терапию, физиотерапию, ЛФК, массаж, иглотерапию. Также проанализированы ранние и отдаленные результаты лечения 78 пациентов (37 мужчин и 41 женщина в возрасте от 51 до 79 лет) с НПБС, у которых ведущим клиническим признаком был артроз дугоотросчатых суставов и проведена РЧД ДООС в сочетании с периапартулярным введением местного анестетика и стероидного препарата (вторая основная группа). В этом фрагменте исследования контрольную группу составили 136 пациентов (73 мужчины и 63 женщины в возрасте от 44 до 81 лет) с НПБС, у которых доминировали явления спондилоартроза и которым проводили только РЧД ДООС. Оценку болевого синдрома проводилась четырежды – в дооперационный, послеоперационный периоды (на протяжении недели), через 3 месяца и через 1 год после лечения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли и опроснику индекса нетрудоспособности Освестри.

Результаты. Достоверно лучшие результаты в ранний период получены в группе пациентов, которым проводили РЧД ДООС в сочетании с периапартулярным введением местного анестетика и стероидного препарата. Но в отдаленный период (через 1 год после лечения) различий в результатах лечения в основной и контрольной группе не было.

Вывод. Полученные результаты лечения в ранний и отдаленный периоды свидетельствуют об эффективности и безопасности как РЧД ДООС, так и её сочетания с периапартулярным введением местного анестетика и стероидного препарата у больных с НПБС, у которых доминировали явления спондилоартроза. Обе методики могут быть рекомендованы к включению в алгоритм лечения фасеточного синдрома при неэффективности консервативной терапии.

Ключевые слова: спондилоартроз, радиочастотная денервация дугоотростчатых суставов, периапартулярные блокады, фасеточный синдром, нижнепоясничный болевой синдром.

Summary

INJECTION METHODS OF LUMBAR SPONDYLARTHROSIS TREATMENT

M.V. Kvasnitskyi

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

The high incidence of degenerative-dystrophic spinal cord injury with low effectiveness of spondylarthrosis therapy makes relevant the study on the treatment of low lumbar pain syndrome, caused mainly by spondyloarthrosis, with an innovative minimally invasive method of high-frequency denervation of the facet joints in combination with periarticular injection of a local anesthetic and a steroidal.

Purpose of the study. Determine the effectiveness of the of radiofrequency denervation of the facet joints in combination with the periarticular injection of a local anesthetic and a steroidal to eliminate the pain syndrome in patients with lower lumbar pain syndrome with the predomination of spondyloarthrosis, taking into account early and long-term results of treatment.

Material and methods. of 136 patients (73 men and 63 women aged 44 to 81 years) with a lower lumbar pain, where spondyloarthrosis dominated, in which only radiofrequency denervation of the facet joints was performed. The analysis of early and long-term results of treatment of 78 patients (37 men and 41 women aged from 51 to 79 years) with lower lumbar pain syndrome in which the leading clinical sign was arthrosis of arched joints that formed the main group, high-frequency denervation of the facet joints Using RFG-1A/RFG-1B device from Radionics in combination with periarticular injection of a local anesthetic and a steroidal. Assessment of the pain syndrome was carried out four times – in the preoperative and postoperative periods (during the week), in 3 months and in 1 year after treatment. The visual analogue scale (VAS) of pain and the Oswestry index of disability index were used. The control group consisted of 136 patients (73 men and 63 women aged 44 to 81 years) with a lower lumbar pain, where spondyloarthrosis dominated, in which only radiofrequency denervation of the facet joints was performed. Study results. Relatively better results in the early period were obtained in the group of patients who underwent radio frequency denervation of the facet joints in combination with the periarticular injection of a local anesthetic and a steroidal. Whereas in the distant period (1 year after treatment), there is no such difference between the primary and control groups.

Conclusion. The results of treatment in the early and late periods after treatment testify to the efficacy and safety of both radiofrequency denervation of the facet joints and the radiofrequency denervation of the facet joints in combination with periarticular injection of the local anesthetic and steroidal in patients with low lumbar pain syndrome dominated by spondyloarthrosis. Both methods can be recommended for inclusion in the treatment algorithm for facet syndrome with ineffectiveness of conservative treatment.

Keywords: spondylarthrosis, radiofrequency denervation of the facet joints, periarticular blockades, back pain low, facet syndrome.

Інформація про авторів знаходиться в редакції.

Дата надходження до редакції 14.05.2018 р.

УДК 616.849-089+ 616.14-007-089
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.02

В.О. Шапринський¹, Ю.М. Гупало², В.В. Шапринський², О.Є. Швед², О.І. Наболотний², Д.Ю. Шаповалов²

ЛАЗЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ЛІКУВАННІ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

¹ Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця

² Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Мета роботи – поліпшення результатів лікування пацієнтів із ускладненими формами варикозного розширення вен нижніх кінцівок за допомогою використання високоенергетичного лазера.

Матеріал і методи. Проліковано 60 хворих з ускладненими формами варикозного розширення поверхневих вен нижніх кінцівок у період з 2016 по 2018 рік на базі Хірургічного центру стаціонарної медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС). У роботі описано тактику та особливості техніки застосування лазерних технологій у таких пацієнтів.

Результати. Причиною венозних трофічних виразок шкіри була хронічна венозна недостатність на тлі варикозної хвороби та посттромботичного синдрому. Пацієнтам проводили ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) судин нижніх кінцівок на усіх етапах діагностики та лікування, за результатами якого в поопераційний період констатовано тотальну облітерацію коагульованих вен у 58 (96,7%) пацієнтів. У 2 (3,3%) хворих у пригирловому відділі великої підшкірної вени (ВПВ) відзначено неспадіння ВПВ до 5 см, яке самостійно облітерувало впродовж 2 тижнів без додаткових маніпуляцій. Усі трофічні виразки загоїлись впродовж 1-2 місяців.

Висновок. Ендовенозна лазерна абляція є методом вибору в складі комбінованого комплексного лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен стадії С6 за класифікацією CEAP. Застосування лазерних технологій знижує операційну травму та кількість поопераційних ускладнень, а також значно скорочує терміни поопераційного перебування хворих у стаціонарі та їх реабілітації.

Ключові слова: варикозне розширення вен, трофічні виразки, ендовенозна лазерна абляція, перфорантні вени.

ВСТУП

Велика розповсюдженість трофічних виразок (ТВ) шкіри, що тривало не загоюються, визначає актуальність пошуку нових методів і тактики лікування таких пацієнтів [1-3].

Сьогодні розрізняють декілька чинників розвитку трофічних порушень на тлі варикозної хвороби, але головним є підвищення венозного тиску. Внаслідок цього виникає ланцюг патологічних змін на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях. Однією з причин венозної гіпертензії є

ортостатичний флестаз, іншою – нерівномірне підвищення тиску під час ходьби внаслідок неспроможності перфорантних вен.

Найскладніші порушення венозного кровотоку відбуваються у нижній третині гомілки внаслідок наявності в цій зоні як вертикального, так і горизонтального венозних потоків. Порушення у вертикальному потоці обумовлено неспроможністю клапанів поверхневих вен (вертикальний рефлюкс). Горизонтальний рефлюкс спричинюється неспроможністю перфорантних вен. За рахунок цих двох потоків формується зона підвищеного венозного

тиску, який може перевищувати нормальні показники в декілька разів.

Усунення вертикального та горизонтального скидів крові є важливою умовою радикального лікування трофічних виразок на тлі варикозної хвороби. Збереження перфорантної недостатності є причиною рецидивів у 17-44% випадків. Лігування неспроможних перфорантних вен, великий і малий стрипінг, обробка притоків великої підшкірної вени (ВПВ) в основному виконується оперативним шляхом. Попри радикальність таке втручання має низку суттєвих недоліків. Надфасціальні та підфасціальні доступи в зоні трофічних розладів тканин можуть провокувати розвиток серйозних ускладнень: крайових некрозів шкірних країв рани та нагноєння, високої травматизації тканин, що вимагає тривалої медико-соціальної реабілітації, формування поопераційних рубців, що знижують ефект операції та якість життя у багатьох пацієнтів [4-7].

Одним з останніх досягнень в лікуванні пацієнтів із варикозною хворобою є використання високоенергетичних лазерних технологій. Механізм селективної фотокоагуляції лазерного опромінення полягає в поглинанні різними компонентами біологічних тканин лазерної енергії різної довжини хвилі, що призводить до вибіркового руйнування без шкоди оточуючим тканинам [8-11].

Мета роботи — поліпшення результатів лікування пацієнтів із ускладненими формами варикозного розширення вен нижніх кінцівок за допомогою використання високоенергетичного лазера.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати лікування 60 хворих із трофічними виразками гомілок, прооперованих у період з 2016 по 2018 рік на базі Хірургічного центру стаціонарної медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС). Серед хворих було 39 (65,0%) чоловіків і 21 (35,0%) жінка. Причинами хронічної венозної недостатності (ХВН) були: варикозне розширення поверхневих вен — 51 (85,0%) хворий, посттромботичний синдром — 9 (15,0%) хворих. Виразки мали розміри від 3-5 см до циркулярних, були поодинокими та множинними, як на одній, так і на обох нижніх кінцівках. Практично всі хворі неодноразово лікувались у різних хірургічних стаціонарах.

Напередодні операції всі пацієнти проходили стандартне обстеження та обов'язкове ультразвукове дуплексне сканування венозної системи нижніх

кінцівок. Під час цього обстеження проводили маркування підшкірних вен і місць неспроможних перфорантів. В усіх випадках виявлено неспроможні перфорантні вени (горизонтальний скид крові) як основний чинник у патогенезі трофічних виразок. Діаметр їх коливався від 3,6 мм до 6,2 мм.

Для ендовенозної лазерної абляції (ЕВЛА) використовували лазерний апарат «ЛІКА-ХІРУРГ» із довжиною хвилі 1460 нм неперервної дії, потужністю 12 Вт.

Всі операції виконано під місцевим знеболенням із використанням розчину Кляйна за допомогою диспенсера Nouvag DP-30.

Етапами операції були: пункція вени (ВПВ або малої підшкірної вени — МПВ) за методикою Сельдінгера для імплантації інтродюсера 6 Fr із наступним введенням лазерного провідника радіального однокільцевого опромінення, ліквідація горизонтального скиду крові через перфоранти, паравенозна тумісцентна інфільтрація вен, склеротерапія за методикою Foam-Form, ЕВЛА МПВ за показаннями та ЕВЛА ВПВ. Також проводили ЕВЛА перфорантних вен пункційною методикою з обов'язковим вдяганням компресійного трикотажу з компресійними пов'язками в проекції вени після завершення оперативного втручання.

У 5 (8,3%) випадках за наявності аневризматичного розширення устя ВПВ проводили кросектомію, як і в ході звичайної флєбектомії (виділення та мобілізація устя ВПВ з обов'язковим лігуванням усіх гілок і наступним відтинанням ВПВ). Встановлення лазерного світловоду в просвіт ВПВ у ретроградному напрямку вдалося провести в усіх випадках під контролем УЗД до зони трофічних порушень та далі по ВПВ до дистальної частини без виділення останньої в ділянці медіальної кісточки. У проксимальну напрямку вводили лазерний світловод доти, доки він не з'являвся в ділянці сафено-стегнового співустя. Позиціонування останнього проводили під УЗД контролем у зоні відходження вени епігастрики.

Встановлення катетера у МПВ. Попередньо пунктували її дистальну неспроможну частину, в просвіт вводили лазерний радіальний світловод до рівня впадіння МПВ у підколінну вену в антеградному напрямку. Ліквідацію горизонтального скиду через перфорантні вени виконували в усіх випадках; пункційно під контролем ультразвукового апарата "Logic E-GE" за допомогою венозної канюлі 16G B-braun проводили лазерний провідник Slim у просвіт перфоранту до рівня фасції. Після цього виконували паравенозну інфільтрацію та ЕВЛА туміс-

центним розчином Кляйна. Паравенозну інфільтрацію виконували в усіх випадках охолодженням до 7°C розчином з метою паравенозного захисту оточуючих тканин від термічного опіку та ліпшого прилягання венозної стінки до лазерного світловоду. Інфільтрацію розчином проводили голкою 25 G Microlance під контролем портативного апарата УЗД. Опромінення виразкового дефекту проводили розсіяним лазерним світлом із наступним накладанням пов'язки з розчином бетадіну. Склеротерапію варикозних притоків виконували за показаннями за методикою Foam-Form із використанням 3% розчину лауромакроголу. Пункцію здійснювали під контролем УЗДС. Після введення склерозанту дану ділянку стискували шляхом бинтування. Введення лазерного провідника в режимі «пілот» у просвіт вени проводили під суворим контролем УЗДС. Вдягання компресійного трикотажу на кінцівку поєднували з компресійними валиками по ходу стовбура вени. Тракцію лазерного світловоду проводили в ретроградному напрямку із середньою швидкістю 2 мм за секунду. Середня експозиційна доза на ВПВ довжиною 60 см складала 3800 Дж (60 Дж/см вени). Усім пацієнтам після операції вводили низькомолекулярні гепарини 40 мг одноразово.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З метою оцінки ефективності елімінації вертикального та горизонтального скидів крові всім хворим у поопераційний період проводили ультразвукове обстеження. Рефлюкс не констатовано в жодному випадку. Тотальну облітерацію стовбура ВПВ або МПВ спостерігали в 58 (96,7%) пацієнтів. У 2 (3,3%) біля устя ВПВ відзначено неспадіння ВПВ до 5 см, яке самостійно облітерувало впродовж 2 тижнів без додаткових маніпуляцій.

Больовий синдром у хворих зникав за добу. Набряку м'яких тканин не відзначено. Підйому температури не було. Майже в усіх хворих по ходу

коагульованої вени відчувався м'якоеластичний тяж, який поступово зникав протягом місяця. У 4 пацієнтів на стегні сформувалася невелика гематома внаслідок перфорації венозної стінки лазерним світловодом під час ретроградного введення останнього.

Середня тривалість оперативного втручання склала 80 хв., середній термін перебування хворих у стаціонарі – 0,6 доби. Tromботичних ускладнень не було. Після виписки хворих компресійну терапію продовжували до цілковитого загоєння трофічних виразок (1-2 місяці) з одночасним прийманням венотонічних препаратів (мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції). За можливості хворі отримували курс лазерного опромінення трофічних виразок. Усі трофічні виразки загоїлись впродовж 1-2 місяців. Пересадка шкіри на зону трофічних виразок не використовувалась.

ВИСНОВКИ

1. Ендовенозна лазерна абляція уражених вен нижніх кінцівок є основним етапом в комплексному хірургічному лікуванні венозних трофічних виразок у пацієнтів із ХВН.
2. Ендовенозна лазерна абляція є одним із можливих варіантів обробки перфорантних вен, коли лігування останніх неможливо внаслідок великої поверхні трофічного дефекту.
3. Застосування ендовенозної лазерної абляції дозволяє значно знизити операційну травму, уникнути ризику гнійно-некротичних ускладнень, скоротити час проведення оперативного втручання та в багато разів скоротити термін перебування хворого в стаціонарі, звести до мінімуму кількість шовного, перев'язувального матеріалу і вартісних медикаментів.
4. Простота застосування ендовенозної лазерної абляції дозволяє виконати операцію максимально радикально з мінімальною інвазійністю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гришин И. Н., Подгайский В. Н., Старосветская И. С. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей. М.: Высшая школа, 2008. 253 с.
2. Назаренко Г. И., Кунгурцев В. В., Сидоренко В. И. Лазерная эндоскопическая коагуляция перфорантных вен голени в лечении декомпенсированных форм варикозной болезни. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. С. 76 – 80.
3. Шайдоков Е. В., Петухов А. В., Илюхин Е. А. Качество жизни, связанное с хроническим заболеванием вен. Флебология. 2011. Том 5, №3. С. 64-48.
4. Шапринський В. В., Юрець С. С., Лазоренко В. Є. Лазерна ендовенозна корекція трофічних виразок при варикозній хворобі нижніх кінцівок. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2009. Т. 9, Вип. 1. С. 327-329.
5. Osmanov R. R. A middle-term results of endovenous laser ablation for varicose disease of the lower extremities. Klin Khir. 2016. 2. P. 48-51.
6. Flessenkämper I. H., Stenger D., Hartmann M., Hartmann K., Roll S. Two-year results of a prospective

- randomised controlled multicenter trial to compare open operative therapy vs. endoluminal venous laser therapy with and without high ligation for the therapy of varicose greater saphenous veins. *Zentralbl Chir.* 2015. 140(1). P.27-34.
7. Min R. J., Zimmet S. E., Isaacs M. N. et al. Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol.* 2011. P. 1167 – 1171.
 8. Navarro L., Min R., Bone C. Endovenous laser: a new minimally invasive methods of treatment of varicose veins – preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surgery.* 2014. P. 117 – 122.
 9. Uthoff H., Spinedi L., Lattmann T., Broz P., Staub D. Well-Tried and New Ones – update varicose vein treatment 2016. *Praxis.* 2016. 105(14). P. 813-9.
 10. Leung C. C., Carradice D., Wallace T., Chetter I. C. Endovenous laser ablation versus mechanochemical ablation with ClariVein(®) in the management of superficial venous insufficiency (LAMA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016. 17(1). P. 421-31.
 11. Partsch H., Mortimer P. Compression for leg wounds. *Brit J Dermat.* 2015. Vol. 173, №2. P. 359-369.

REFERENCES

1. Grishin I. N., Podgayskiy V.N., Starosvetskaya I.S. (2008). *Varikoz i varikoznaya bolezn nizhnih konechnostey* [Varicose and varicose disease of lower limbs]. M: Vysshaya shkola, 253.
2. Nazarenko G. I., Kungurcev V. V., Sidorenko V. I. (2014). Lazernaya endoscopicheskaya coagulyaciya perforantnyh ven goleni v lechenii decompensirovannyh form varicosnoy bolezni [Laser endoscopic coagulation of perforant veins in the treatment of incompetence forms of various disease]. *Angiology and vascular surgery*, 76 – 80.
3. Shaydokov E. V., Petuhov A. V., Ilyuhin E. A. (2011). Kachestvo zhizni, svyazannoe s chronicheskim zabolevaniem ven [Quality of life depended of chronic venous disease]. *Phlebology*, T. 5, №3. 64-48.
4. Shaprynskiy V. V., Yurec S. S., Lazorenko V. E. (2009). Lazerna endovenozna korekciya trophichnyh vyrazok pry varykoznii hvorobi nyzhnih kincivok [Laser endovenous correctin of trophic ulcers in various diseases of lower limbs]. *Actual problems of modern medicine: Ukrainian medical stomatology academy*, T. 9, 1, 327-329.
5. Osmanov R. R. (2016). A middle-term results of endovenous laser ablation for varicose disease of the lower extremities. *Klin Khir.* 2, 48-51.
6. Flessenkämper I. H., Stenger D., Hartmann M., Hartmann K., Roll S. (2015). Two-year results of a prospective randomised controlled multicenter trial to compare open operative therapy vs. endoluminal venous laser therapy with and without high ligation for the therapy of varicose greater saphenous veins. *Zentralbl Chir.*, 140(1), 27-34.
7. Min R. J., Zimmet S. E., Isaacs M. N. (2011). Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol.*, 1167 – 1171.
8. Navarro L., Min R., Bone C. (2014). Endovenous laser: a new minimally invasive methods of treatment of varicose veins – preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surgery*, 117 – 122.
9. Uthoff H., Spinedi L., Lattmann T., Broz P., Staub D. (2016). Well-Tried and New Ones – update varicose vein treatment 2016. *Praxis*, 105(14), 813-9.
10. Leung C. C., Carradice D., Wallace T., Chetter I. C. (2016). Endovenous laser ablation versus mechanochemical ablation with ClariVein(®) in the management of superficial venous insufficiency (LAMA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 17(1), 421-31.
11. Partsch H., Mortimer P. (2015). Compression for leg wounds. *Brit J Dermat.*, 173, 2, 359-369.

Резюме

**ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ
ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**
В.А. Шапринский¹, Ю.М. Гупало², В.В. Шапринский², Е.Е. Швед², О.И. Наболотный², Д.Ю. Шаповалов²
¹ Винницкий Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина

² Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев, Украина

Цель работы – улучшение результатов лечения пациентов с осложненными формами варикозного расширения вен нижних конечностей при помощи использования высокочастотного лазера.

Материал и методы. Пролечены 60 больных с осложненными формами варикозного расширения вен нижних конечностей в период с 2016 по 2018 год на базе Хирургического центра стационарной медицинской помощи Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами (ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД). В работе описаны тактика и особенности техники применения лазерных технологий у таких пациентов.

Результаты. Причиной венозных трофических язв была хроническая венозная недостаточность на фоне варикозного расширения поверхностных вен и посттромботического синдрома. Пациентам про-

водили ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов нижних конечностей на всех этапах диагностики и лечения. В работе отображена тактика и особенности техники применения лазерных технологий у пациентов с трофическими язвами венозного генеза. В послеоперационный период по данным УЗДС констатирована тотальная облитерация коагулированных вен у 58 (96,7%) пациентов. У 2 (3,3%) в приустьевом отделе большой подкожной вены (БПВ) отмечено неспадение БПВ до 5 см, которое самостоятельно облитерировало в течение 2 недель без дополнительных манипуляций. Все трофические язвы зажили на протяжении 1-2 месяцев после лечения.

Выводы. Эндовенозная лазерная абляция является методом выбора в составе комбинированного комплексного лечения пациентов с хроническим заболеванием вен в стадии С6 по классификации CEAP. Применение лазерных технологий снижает операционную травму и количество послеоперационных осложнений, а также значительно сокращает время послеоперационного пребывания пациента в стационаре и его реабилитации.

Ключевые слова: варикозное расширение вен, трофические язвы, эндовенозная лазерная абляция, перфорантные вены.

Summary

APPLICATION OF LASER TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF COMPLICATED VARICOSE VEINS OF LOWER LIMBS

V.O. Shaprynskyi, Y.M. Hupalo, V.V. Shaprynskyi, O.E. Shved, O.I. Nabolotnyi, D.Y. Shapovalov

Vinnitsa national medical university M.I. named after Pirogov M.I., Vinnytsya

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Abstract. Treatment results of complicated chronic venous disorders has been shown. The experience of using of endovenous laser ablation in complex treatment of trophic ulcers in chronic venous insufficiency is shown. The purpose of this work is to evaluate the efficiency of endovenous laser ablation (EVLA) of varicose vein disease of shins and to define the ways to optimize such treatment.

The treatment of 60 patients was analyzed. In work the features of engineering of realization laser coagulation are considered. The received results lead to conclusion, that endovenous laser coagulation of affected veins is a reliable method of threatment.

The causes of trophic ulcers were chronic venous insufficiency on the background of varicose veins and post-thrombotic syndrome.

An ultrasound duplex vascular sean of lower limbs was made for all patients at all stages of diagnostics and treatment. The work displays tactics and features of laser technology application techniques of patients with venous trophic ulsers. All trophic ulcers heald up within one or two month after treatment. Endovenous laser ablation is the method of choice in the composition of the combined complex treatment of complicated chronic venous disorders C6s stage in CEAP. The use of laser technology reduce operative trauma and postoperative complications and also significantly reduces the time of postoperative rehabilitation.

Keywords: chronic venous insufficiency, trophic ulcer, endovenous laser ablation, perforant veins.

Інформація про авторів знаходиться в редакції.

Дата надходження до редакції 18.10.2018 р.

О.О. Литвак, Б.В. Хабрат, А.Б. Хабрат, Б.М. Лисенко

ОПТИМІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Морфо-функціональні та ультраструктурні характеристики полікістозних яєчників свідчать про їх метаболічні та структурні зміни. Функціональну недостатність яєчників обумовлює розвиток у них циркуляторної та тканинної гіпоксії. Наслідком цих процесів є підвищене утворення реактивних кисневих сполук, які ініціюють ферментативне та неферментативне окислення ліпідів, що призводить до пошкодження мембранних структур яєчників і спричинює збільшення кількості продуктів із вазоконстрикторною дією, поглиблюючи гіпоксичний стан. **Мета роботи** – оптимізація відновлювальної терапії в жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) після хірургічного лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 112 жінок із СПКЯ, яким у зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої гормональної терапії було проведено хірургічне лікування. За тривалістю захворювання жінок розподілили на три групи: 1-ша група – 57 жінок із тривалістю захворювання до 2 років; 2-га група – 35 пацієнток із терміном захворювання від 2 до 5 років; 3-тя група – 20 жінок із тривалістю хвороби понад 5 років. Контрольну групу складали 20 практично здорових жінок репродуктивного віку. Для обстеження жінок використовували загальні клінічні та лабораторні методи, бімануальне гінекологічне дослідження, цитологічну та кольпоскопічну діагностику, рентгенографію черепа.

Результати. На тлі гіпоксичного стану в переважній більшості випадків у жінок із СПКЯ в 1,5-2,5 рази збільшився діаметр яєчників, а також їх об'єм, фолікулярний індекс, площа поверхні та індекс кола яєчників. Оболонка яєчників у більшості обстежених визначалася як гіперехогенне утворення різної товщини – від 0,2 см до 0,7 см. У значної частини жінок із СПКЯ встановлено зміни співвідношення коркової речовини та мозкового шару яєчників. За тривалості захворювання понад 5 років цей процес відбувався повільніше, а його прояви були меншими. Розроблено схему відновлювальної терапії з включенням препарату кверцетин, який справляє антигіпоксичну та антиоксидантну дію.

Висновки. На початкових стадіях захворювання (до 2 років) зміни в яєчниках можна розцінювати як компенсаторно-приспосувальні процеси, а зі збільшенням тривалості хвороби настає стадія незворотних порушень, коли ефект хірургічного лікування є низьким. Доведено ефективність застосування розробленої схеми відновлювальної терапії з включенням препарату кверцетин у поопераційний період у жінок із СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, морфо-функціональний стан яєчників, перекисне окислення ліпідів, антигіпоксанти, антиоксиданти.

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) відповідно до сучасних уявлень розглядають як поліетіологічне захворювання, що обумовлює різні ферментативні та метаболічні порушення як в

центральному, так і в периферичному відділах репродуктивної системи, що і формує характерні зміни структурної архітекτονіки яєчників. Проблеми діагностики та лікування СПКЯ ще далекі від свого вирішення, багато питань лишаються відкритими та є предметом сучасних дослі-

джен. Ефективність як консервативного, так і оперативного лікування залежить від багатьох взаємозалежних чинників: чітко визначений діагноз, виключення схожих за клінічним перебігом патологій, оцінка супутніх захворювань, якість проведених реабілітаційних заходів у поопераційний період [1, 8-10].

Мета дослідження — поліпшення репродуктивного здоров'я жінок із СПКЯ шляхом оптимізації схем відновлювальної терапії після хірургічного лікування на підставі з'ясування окремих патогенетичних механізмів розвитку синдрому.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 112 жінок із СПКЯ, яким через відсутність ефекту або частковий ефект від попередньої гормональної терапії було проведено хірургічне лікування. Залежно від тривалості захворювання жінок розподілили на три групи: до 2 років — 57 жінок (1-ша група), від 2 до 5 років — 35 пацієнток (2-га група), понад 5 років — 20 жінок (3-тя група). Тривалість захворювання визначали на підставі даних про початок проявів основних клінічних симптомів СПКЯ: порушення менструального циклу, гірсутизму, ожиріння, неплідності. Контрольну групу складали 20 практично здорових жінок репродуктивного віку.

Для обстеження жінок використовували загальні клінічні та лабораторні методи, бімануальне гінекологічне дослідження, цитологічну та кольпоскопічну діагностику, рентгенографію черепа.

Гормональний статус пацієнток оцінювали за результатами радіоімунологічного аналізу рівня гонадотропних (лютеїнізуючого — ЛГ, фолікулоstimулюючого — ФСГ, пролактину — Пр) і стероїдних гормонів (естрадіолу — Е2, тестостерону — Т, прогестерону — П, кортизону — К) у крові.

Для ультразвукової оцінки органів малого таза використовували ультразвуковий комп'ютерний томограф ACUSON I28-XP та апарат Combison 250-5 із застосуванням трансвагінального датчика (7,5 МГц) із 5-7-го дня менструального циклу з вивченням структури та органного кровообігу яєчників і матки. Визначали лінійні розміри яєчників, їх об'єм і площу поверхні, індекс кола, фолікулярний індекс, яєчничково-матковий індекс. Для характеристики яєчничкового та маткового кровообігу реєстрували криві швидкості бігу крові в артеріях яєчників і матки з кількісним та якісним аналізом доплерівських спектрограм. Оцінювали індекси пульсації (IP) та резистентності (IR).

Матеріал для патоморфологічних і гістохімічних досліджень отримували під час хірургічного втручання (лапаротомія, лапароскопія). Лапароскопію виконували за допомогою апаратури й інструментарію фірм MGB і "Karl Storz" (Німеччина).

Вусіх хворих із СПКЯ під час хірургічного втручання було підтверджено відсутність іншої патології органів малого таза, а також встановлено прохідність маткових труб. Матеріал для морфологічного дослідження яєчників жінок контрольної групи (20 пацієнток) отримували за їх згодою під час оперативних втручань, не пов'язаних із СПКЯ.

Вираженість процесів енергоутворення в тканинах яєчників вивчали на підставі оцінки активності ферментів: сукцинатдегідрогенази (СДГ), малатдегідрогенази (МДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), цитоплазматичної α -гліцерофосфатдегідрогенази (α -ГДГ), нікотинамідаденіндинуклеотид-дегідрогенази (НАД-Н ДГ) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-дегідрогенази (НАДФ-Н ДГ) [3-6].

Патоморфологічні дослідження проводили з використанням мікроскопа "Біолам-С" із забарвленням препаратів гематоксиліном та еозином і за Ван-Гізеном. Виготовлення ультратонких зрізів виконували на ультратомі LKB REICHERT. Ультратонкі зрізи, контрастовані ураніацетатом і свинцюцитратом, досліджували та фотографували за допомогою електронних мікроскопів ЕМВ-100 Б та ЕМ-125 К.

Для оцінки стану прооксидантної системи досліджували вміст стабільного метаболіту активного кисню — перекису водню (H_2O_2) та продуктів ферментативного (тромбоксан B_2 — TxB_2 і лейкотрієн C_4 — LtC_4) і неферментативного (дієнові кон'югати — ДК і ліпоперекиси — LOOH) окислення ліпідів. Вміст тромбоксану B_2 і лейкотрієну C_4 визначали радіоімунним методом, використовуючи відповідні стандартні набори реактивів фірми "Amersham". Вказані показники досліджували як в крові, так і в тканинах яєчників.

Отриманий цифровий матеріал обробляли за допомогою сучасних методів статистичного аналізу (програмний математичний спеціалізований пакет STATISTICA-5, Excel Microsoft Office). Оцінку вірогідності результатів проводили за допомогою критерію Стюдента. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною за $p < 0,05$. Щільність зв'язків визначали за коефіцієнтом кореляції: слабкий зв'язок — 0,3; помірний — 0,31-0,5; помітний — 0,51-0,7; високий — понад 0,7.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед жінок із СПКЯ виявлено різні клінічні форми синдрому: у 61 (54,5%) жінки – типова (яєчникова) форма; у 35 (31,3%) – поєднана (оваріально-надниркова); у 16 (14,2%) – центральна форма захворювання.

Порушення менструальної функції перед оперативним втручанням мали 101 (90,2%) жінка: за типом олігоменореї – 19 (18,8%), опсоменореї – 10 (9,9%), менорагії – 8 (7,9%); первинну аменорею виявлено в 23 (22,8%) обстежених, вторинну – в 41 (40,6%). Порушення менструальної функції майже з однаковою частотою виявляли в усіх групах, але тривалість перебігу СПКЯ впливала на структуру та характер змін менструальної функції. Зі збільшенням тривалості захворювання зростала частота виражених порушень менструального циклу за типом гіпоменструального (вторинна аменорея) або гіперменструального синдрому (менорагія).

Серед обстежених 91 (81,3 %) жінка мали неплідність: первинну – 59 (64,8%), вторинну – 32 (35,2%). Тривалість неплідності складала $3,8 \pm 0,9$ року. В групах порівняння первинна неплідність складала найбільший відсоток серед хворих з СПКЯ, надтов жінок із тривалістю захворювання до 2 років. З результатів, наведених на рис. 1, видно, що серед жінок із вторинною неплідністю в 21,9% випадків були єдині пологи, в 12,5% – пологи й аборти, й лише в 3,1% – повторні пологи. Серед усіх обстежених, які мали пологи, в значній частині були ускладнення під час вагітності та пологів: загроза переривання вагітності, передчасні пологи, гестози, кровотечі тощо. Найбільший відсоток (46,9%) складали хворі, в яких вагітність завершувалася мимовільними абортами. Нормальне гірсутне число за шкалою Феррімана-Голвея мали 24 (21,4%) жінки, граничне – 31 (27,7%), гірсутизм – 57 (50,9%) жінок. Зайву вагу виявлено в 62 (55,4%) хворих: ожиріння I ступеня – в 21 (34,4%) жінки, II ступе-

ня – в 32 (52,5%). Гіпоестрогенія була в 47 (41,9%) пацієнток, ановуляція – в 65 (58,0%).

Результати дослідження гормонального балансу в жінок із СПКЯ засвідчили наявність патологічних рівнів репродуктивних гормонів (табл. 1). Концентрація ЛГ у периферичній крові хворих перевищувала норму ($p < 0,05$) майже вдвічі. Величина відношення ЛГ/ФСГ перевищувала показник контролю в три рази. Рівень статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону був нижчим від контролю ($p < 0,05$). Вміст тестостерону був у 4 рази більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Аналіз коливань рівня репродуктивних гормонів показав, що у 78 (69,6%) жінок із СПКЯ вміст ЛГ у крові був суттєво вищим (у 3 рази), а у 34 (30,4%) – на межі норми. Концентрація ФСГ у крові 38 (34%) пацієнток була в 2,5 рази нижчою, у 74 (66,1%) – на межі контролю. Гіперпролактинемію виявлено в 11 (9,8%) хворих – рівень Пр у них перевищував контрольний показник майже вдвічі.

За результатами оцінки змін вмісту репродуктивних гормонів залежно від клінічної форми СПКЯ не виявлено певних закономірностей, надтов жінок першої та другої груп. Лише серед пацієнток третьої групи в 9 (45,0%) відповідно клінічній формі визначено більші тенденції до патологічних зсувів у рівнях гормонів. Таку відмінність, можливо, обумовлено впливом попередньої гормонотерапії.

Аналіз рівнів гонадотропних і стероїдних гормонів у жінок із СПКЯ залежно від тривалості захворювання показав, що патологічні зміни вмісту гормонів мали пацієнтки всіх груп. Відзначено поглиблення зсувів гормональних рівнів залежно від тривалості хвороби. Найбільш стабільними були зміни ЛГ, ЛГ/ФСГ, E2, П і Т (табл. 1).

Ультразвукова оцінка структурних і гемодинамічних особливостей яєчників у жінок із СПКЯ дозволила встановити певні ехографічні ознаки синдрому: у 97 (86,6%) жінок із СПКЯ збільшення в 1,5-2,5 рази розмірів яєчників; у значній частині хворих більше ніж у 2,5 рази було збільшено об'єм яєчників. Фолікулярний індекс, площа поверхні та індекс кола яєчників значно перевищували контрольні показники (табл. 2). Оболонка яєчників у 106 (94,6%) хворих із даною патологією визначалась як гіперехогенне утворення різної товщини – від 0,2 см до 0,7 см. У значній частині обстежених із СПКЯ встановлено не лише зміни структури коркового та мозкового шарів яєчника, а й їх співвідношення. У першій групі збільшення розмірів яєчників встановлено в 46 (90,1%) жінок, у другій – у 32 (91,4%), у третій – у 19 (95,0%). Вірогідно різнилися

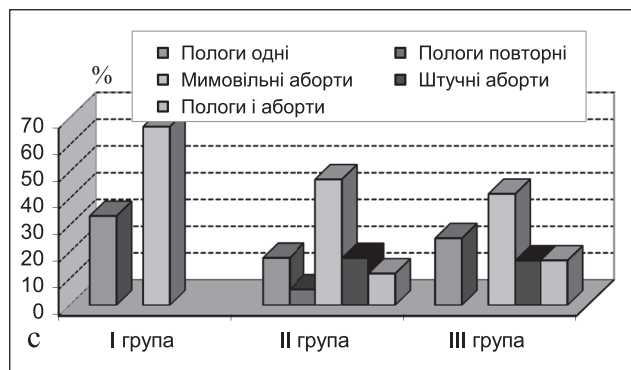


Рис 1. Стан генеративної функції в обстежених із вторинною неплідністю залежно від тривалості СПКЯ.

Таблиця 1

Рівень гонадотропних і стероїдних гормонів у жінок із СПКЯ залежно від тривалості захворювання ($M \pm m$)

Гормон	Контроль (n=20)	Жінки з СПКЯ (n=112)	Група 1 (n=57)	Група 2 (n=35)	Група 3 (n=20)
ЛГ, МО/л	8,1±1,03	19,4±0,89 *	14,3±2,1*	19,8±1,3* , **	23,6±1,26*, **, ***
ФСГ, МО/л	4,93±0,53	3,99±0,31	3,76±0,47*	4,16±0,32	3,45±0,43*
ЛГ/ФСГ	1,64±0,3	5,10±0,72*	3,82±0,69*	4,95±0,7*	6,8±0,8 * , **
Пр, нг/мл	7,72±0,85	9,31±0,85	8,01±0,72	9,91±0,64* , **	10,32±0,8 * , **
E ₂ , нмоль/л	0,310±0,026	0,209±0,018*	0,234±0,023*	0,204±0,006* , **	0,198±0,005 *, **, ***
П, нмоль/л	2,0±0,08	1,34±0,03*	1,63±0,05*	1,25±0,02* , **	1,14±0,03*, **, ***
Т, нмоль/л	1,64±0,4	6,74±0,48*	4,96±0,7*	7,01±0,62* , **	8,25±0,54*, **, ***
К, нмоль/л	364,1±15,3	397,8±13,4	387,2±16,1	393,5±12,2	418,7±10,1*

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$): * - з контролем (Іфаза менструального циклу); ** - з показником першої групи; *** - між показниками другої та третьої груп.

показники другої/третьої груп і першої, значущої різниці між показниками другої та третьої груп не встановлено.

Зі збільшенням тривалості захворювання понад 5 років цей процес уповільнюється, а зміни стають менше вираженими. Показник товщини білкової оболонки яєчників мав пряму залежність від тривалості захворювання, але слід зазначити, що в першій групі обстежених із СПКЯ ця ознака синдрому визначалась одною з перших.

Особливістю фолікулярного апарата яєчників пацієнток першої групи був динамічний ріст фолікулів по всій товщі строми без ознак зрілості та явища дифузного дрібнокоміркового мультифолікулозу з кількістю до ≥ 8 дрібних підкапсулярних

фолікулярних структур діаметром 5-8 мм. Ехографічна структура яєчників жінок другої групи характеризувалася наявністю розташованих периферично, практично субкапсулярно, в декілька рядків фолікулярно-кістозних структур кількістю ≥ 13 , діаметром 4-9 мм. У жінок третьої групи відзначено збільшення числа атретичних фолікулів, розташованих по всій площі коркового шару, кількість утворень досягала $\geq 20-22$, діаметр їх становив 2-5 мм. Співвідношення величин коркового та мозкового шару яєчників змінювалося залежно від тривалості хвороби. У жінок першої групи найчастіше помірно переважала величина мозкового шару, в пацієнток другої групи у 32 (91,4%) мало місце суттєве збільшення мозкового шару, більшість жінок – 19 (95,0%) третьої групи мали значно більший об'єм мозкового шару.

Таблиця 2

Ехографічні параметри яєчників у жінок із СПКЯ залежно від тривалості захворювання

Показник	Група (n=57)	Група 2 (n=35)	Група 3 (n=20)	Контроль (n=20)
Розміри яєчника, см				
– довжина	4,5±0,5 *	6,5±0,6 *, **	6,8±0,5 *, **	3,0±0,4
– товщина	2,8±0,2 *	3,2±0,2 *, **	3,5±0,3 *, **	1,6±0,1
– ширина	3,5±0,3 *	4,5±0,4 *, **	4,7±0,5 *, **	2,5±0,3
Об'єм яєчника, см ³	9,6±1,4 *	14,2±0,9 *, **	21,1±3,7 *, **	6,2±0,2
Площа поверхні яєчника, см ²	6,2±0,3 *	7,5±0,5 *, **	8,3±0,6 *, **	3,8±0,1
Індекс кола яєчника	58,0±1,6 *	63,3±1,8 *, **	71,4±6,5 *, **	52,1±2,1
Фолікулярний індекс	1,1±0,07 *	1,4±0,07 *, **	1,9±0,07 *, **, ***	0,8±0,05
Яєчничково-матковий індекс	3,9±0,2 *	4,7±0,6 *, **	6,9±0,3 *, **, ***	2,8±0,3

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$): * - з контролем (Іфаза менструального циклу); ** - з показником першої групи; *** - між показниками другої та третьої груп.

За результатами аналізу характеристик кровотоку в яєчникових і маткових судинах у жінок із СПКЯ визначено вірогідні відмінності з контролем, які виражалися в зниженні пульсового індексу та підвищенні індексу резистентності в яєчникових артеріях: $IP = 0,94 \pm 0,003$ (контроль $1,24 \pm 0,05$; $p < 0,05$), $IR = 0,87 \pm 0,001$ (контроль $0,55 \pm 0,001$; $p < 0,05$) і збільшенні пульсового індексу та індексу резистентності в маткових артеріях: $IP = 4,1 \pm 0,36$ (контроль $2,33 \pm 0,36$, $p < 0,05$), $IR = 0,88 \pm 0,04$ (контроль $0,72 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Оцінка характеру кровотоку в яєчникових та маткових судинах по групах показала, що виявлені загальні тенденції змін гемодинаміки зберігалися в кожній групі, різниця спостерігалася лише у величинах показників, які свідчили про глибину процесів, що відбувалися, — зі збільшенням тривалості захворювання зміни гемодинаміки в цих судинах ставали більше вираженими.

Для оцінки гермінативної (ріст статевих клітин) та ендокринної (продукція оваріальних гормонів) функцій яєчників на тлі СПКЯ визначено особливості структури та метаболізму основних клітинних елементів фолікулів на різних стадіях їх росту в зіставленні зі змінами їх судинного та стромального мікрооточення. Морфологічний аналіз структури яєчників хворих із СПКЯ засвідчиву жінок першої групи нормальну кількість примордіальних, первинних, вторинних фолікулів табільшу порівняно з контролем активність дистрофічно-атрезивних процесів в ооцитах і фолікулоцитах. Жовті тіла в матеріалі цієї групи виявлялися зрідка та були поодинокими, відзначено нерівномірний склероз білкової оболонки та строми яєчників. У хворих другої та третьої групи спостерігалось різке зменшення примордіальних і зростаючих фолікулів, грубі дистрофічні зміни ооцитів у фолікулах різного ступеня зрілості, поглиблення процесів атрезії фолікулів і склерозу білкової оболонки та строми яєчників, активація процесів колагеноутворення. Найважливішою морфологічною ознакою захворювання у жінок із СПКЯ був виражений склероз судин коркового шару з грубими дистрофічними змінами ендотеліоцитів і наявністю гіллястого, стиснутого міжфібрознозміненими тяжами строми склерозованого гемомікроциркуляторного русла, в якому одночасно виявляли поруч розташовані ділянки й ділятації, й констрикції, що, певно, можна розцінювати як прояви компенсаторно-приспосувального процесу для поліпшення трофіки гормональноактивних структур на цій стадії патологічного процесу.

Патоморфологічні дослідження показали, що одним із важливих механізмів, які обумовлюють клінічну симптоматику недостатності яєчників у таких хворих, є розвиток в них циркуляторної та тканинної гіпоксії, що документувалося насампе-

ред грубими склеротичними змінами судин усіх калібрів, розташованих у корковому шарі та білковій оболонці, з очевидними ознаками порушення проникності та транскапілярного обміну в мікросудинах фолікулів.

За результатами гістохімічного дослідження яєчників (табл. 3) встановлено, що виявлені структурні зміни в клітинах фолікулів розвивалися на тлі суттєвих енергетичних порушень у них. Найтиповішим було зниження активності ферментів дихання — СДГ і МДГ з одночасним наростанням активності ензимів гліколізу — ЛДГ та α -ДГ у зернистих клітинах та інтерстиціальних клітинах theca interna (табл. 3). У цілому активність ферментів дихання та гліколізу більшою мірою змінювалася в зернистих клітинах, ніж в інтерстиціальних. Гормонпродукуючі клітини theca interna атретичних фолікулів різних стадій розвитку, надто у випадках формування фолікулярно-кістозних порожнин, мали у хворих із СПКЯ різко знижену активність 3- β -ол ДГ. Ці структури характеризувалися також низькою активністю НАД-Н і НАДФ-Н ДГ. Про розвиток тканинної гіпоксії також свідчило виявлене загальне зниження енергетичної забезпеченості функціональної активності яєчників, яке проявлялось наявністю так званих “ножиць” між активністю ферментів дихання СДГ і МДГ (зниження) та гліколізу ЛДГ та α -ДГ (посилення). Останнє, можна думати, є компенсаторною відповіддю на зниження дихання, але ефект гліколізу, як відомо, недостатній для цілковитої компенсації втрачених макроергів.

Проведений ультраструктурний аналіз стану яєчників хворих на СПКЯ показав, що їх фолікули були на різних стадіях атрезивно-дистрофічного процесу. Характерними для яєчників хворих на СПКЯ першої групи були явища деструкції та дисконкомплексції органел, редукції мікроворсинок, мікросегрегації ядерця, інвагінації ядерної оболонки, розширення перинуклеарного простору, маргінального розташування гетерохроматину, ущільнення цитоплазми, просвітлення матриксу мітохондрій зі зменшеною кількістю крист з ознаками їх мієлінізації в фолікулоцитах та у клітинах теки. У другій і третій групах спостерігались процеси поглиблення інволютивних змін клітинних компонентів яєчників хворих із СПКЯ, їх особливістю була зміна співвідношення клітинної загибелі (апоптоз/некроз) залежно від терміну захворювання в бік збільшення інтенсивності некробіотичних процесів.

Виявлено тенденцію до загибелі клітин у першій групі за типом апоптозу, в другій і третій групах — шляхом некрозу. Ультраструктурна організація кровоносного русла свідчила про наявність в

Таблиця 3

Гістохімічний показник активності ферментів у клітинних елементах атретичних фолікулів і стормі яєчників жінок із СПКЯ ($M \pm m$)

Матеріал	Група	Фермент						
		СДГ	МДГ	ЛДГ	п-α-ДГ	3-β-ол ДГ	НАДН-ДГ	НАДФ-Н ДГ
Фолікулярний епітелій	Контроль (n=10)	2,50±0,04	2,35±0,03	2,31±0,02	1,84±0,05	1,82±0,04	2,53±0,01	1,91±0,04
	СПКЯ (n=30)	1,45±0,03*	1,39±0,04*	2,87±0,01*	2,25±0,04*	<1,0*	1,52±0,03*	<1,0*
Інтерстиціальні клітини	Контроль (n=10)	2,75±0,01	2,54±0,03	2,45±0,03	1,91±0,04	2,11±0,02	2,76±0,02	1,98±0,03
	СПКЯ (n=30)	1,71±0,02*	1,63±0,01*	2,93±0,02*	2,34±0,04*	<1,0*	1,83±0,04 *	<1,0*
Ендотелій капілярів theca interna	Контроль (n=10)	2,19±0,04	2,03±0,01	2,01±0,01	1,89±0,04	—	2,31±0,04	1,83±0,04
	СПКЯ (n=30)	1,17±0,03*	1,03±0,04*	2,15±0,03*	1,94±0,04*	—	1,23±0,03*	<1,0*
Фібробласти строми кори	Контроль (n=10)	2,31±0,02	2,12±0,03	2,25±0,02	1,79±0,04	—	2,45±0,03	1,95±0,01
	СПКЯ (n=30)	2,37±0,03*	2,15±0,04*	2,95±0,03*	2,19±0,05*	—	2,45±0,03*	2,17±0,03*

Примітка: * — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$).

усіх його ланках ознак вираженого склерозу; зниження трансцитозної функції; перескорочення судин усіх калібрів із розходженням між ендотеліальних контактів, що суттєво підвищувало проникнення в інтерстицій складових крові та відіграло важливу роль у розвитку фібриноїда. Для структури яєчників хворих на СПКЯ була характерною “плямиста” будова інтерстиціальних клітин, що відображала процес ампліфікації p-РНК (утворення їх множинних копій), який супроводжує явища підвищення функціональної активності клітин, з чого в числі інтерстиціальних, які збільшують синтез андрогенів, що безпосередньо впливає на структуру судинної стінки шляхом посилення колагеноутворення.

Отже, результати проведених ультраструктурного та гістохімічного аналізів яєчників дають підставу вважати, що зі збільшенням терміну захворювання зменшуються енергоресурси клітинних елементів яєчників хворих із СПКЯ, і їх загибель йде некробіотичним шляхом. Водночас морфологічні ознаки апоптозу в тканині яєчників хворих на СПКЯ із невеликим терміном захворювання свідчать про наявність функціональних резервів як окремих клітин, так і органа в цілому.

Велика кількість ділянок колагену на різних стадіях деструкції призводить до появи в інтерстиціальному просторі депозитів імунних комплексів (приєднання патології імунної ланки зі збільшен-

ням тривалості захворювання СПКЯ), що в цілому на тлі склерозування кровоносних судин і тканинної гіпоксії веде до незворотних змін в яєчнику. Можна думати, що в умовах тканинної та циркуляторної гіпоксії підвищене фібрилоутворення є генералізованим процесом і поширюється не лише на фібробласти, а й на фолікулоцити та ендотеліальні клітини кровоносних судин. Результати дослідження стану прооксидантної системи засвідчили активізацію різних ланок кисневого метаболізму, що проявлялось збільшенням вмісту стабільного метаболіту активного кисню — H_2O_2 та продуктів неферментативного (ДК, LOOH) і ферментативного (TxB_2 , LtC_4) окислення ліпідів як у тканині яєчників, так і в крові хворих із СПКЯ. Визначено підвищення рівнів усіх продуктів як у крові, так і в тканині яєчників у середньому вдвічі (табл. 4). Інтенсивність накопичення перекису водню відбувалася інтенсивніше в найбільш функціонально активній структурі яєчника — корковому шарі.

Для вирішення питання про переважання процесів вільнорадикального (перекисного) або ферментативного окислення введено індекс пероксидації (ДК + LOOH/ TxB_2 + LtC_4), який становив у жінок контрольної групи в оболонці яєчників $2,92 \pm 0,2$, у корковому шарі — $3,66 \pm 0,2$, у крові — $3,0 \pm 0,12$. Для першої групи характерним було переважання процесів ВРО/ПОЛ в оболонці яєчників ($3,71 \pm 0,4$; $p < 0,05$), ферментативного окислення — в корковій речовині ($3,17 \pm 0,11$; $p < 0,05$) і в крові

Таблиця 4

Вміст перекису водню та продуктів неферментативного та ферментативного окислення ліпідів в жінок із СПКЯ ($M \pm m$)

Група	Кількість	H_2O_2 пмоль/мг Б**	Неферментативне окислення		Ферментативне окислення	
			ΔК нг/мг	ЛООН нг/мг	ТxB ₂ пмоль/мг	ЛтC ₄ пмоль/мг
СПКЯ	80	55,81±13,40*	459,80±31,50*	5,48±1,120*	67,87±10,090*	40,31±6,400*
контроль	10	28,60±2,80	118,91±14,70	2,33±0,076	24,56±2,700	16,97±1,900
СПКЯ	80	9,13±2,30*	161,10±21,00*	9,26±1,630*	39,08±7,210*	18,93±4,430*
контроль	10	4,20±0,80	89,30±10,10	3,78±0,080	16,01±2,000	9,41±0,900
СПКЯ	80	2,52±0,60*	1,97±0,34*	0,229±0,008*	0,49±0,060*	0,43±0,030*
контроль	10	1,42±0,02	1,20±0,08	0,098±0,003	0,25±0,001	0,18±0,001

Примітка: * – вірогідна різниця ($p < 0,05$) з контролем; ** – всі дані наведено на 1 мг загального білка.

($2,30 \pm 0,21$; $p < 0,05$). У другій групі визначено переважання ферментативного окислення з підвищенням вмісту продуктів ліпоксигеназного (ЛтC₄) та оксигеназного (ТxB₂) шляхів окислення ліпідів і в тканині яєчників, і в крові. Індекс пероксидації становив в оболонці $2,68 \pm 0,1$ ($p > 0,05$), у корі – $2,30 \pm 0,32$ ($p < 0,05$), у крові – $2,42 \pm 0,17$ ($p < 0,05$). У третій групі ВРО/ПОЛ значно переважало в оболонці ($4,83 \pm 0,3$; $p < 0,05$) і крові ($4,05 \pm 0,31$; $p < 0,05$), інтенсивність ферментативного окислення в корі була помірною ($3,68 \pm 0,36$; $p > 0,05$).

Отже, розвиток патологічного процесу в яєчниках жінок із СПКЯ супроводжується посиленням ВРО (перекисного окислення) ліпідів, що веде до пошкодження мембранних структур яєчників,

активацією ферментативної ланки окислення ліпідів, що збільшує кількість продуктів із вазоконстрикторною дією (ТxB₂ і ЛтC₄) та поглиблює гіпоксичний стан. Розвиток гіпоксії активує фібробласти, збільшує колагеноутворення, фіброз кори та склероз судин яєчників.

Зіставлення результатів клінічних, параклічних і морфологічних досліджень дозволило виділити певні ознаки синдрому залежно від тривалості захворювання, що відображають компенсаторно-приспосувальні реакції організму в першій групі, в другій – певну стабілізацію патологічного процесу, можливо, під впливом проведеної попередньої гормонотерапії, в третій – виснаження компенсаторних механізмів і розвиток незворотних змін в яєчниках (табл. 5).

Таблиця 5

Характеристика змін клінічних, параклічних і морфологічних показників у жінок із СПКЯ

Характеристика	Група хворих із СПКЯ		
	1	2	3
Рівень гормонів в крові			
1. ЛГ	>*	>***	>**
2. ФСГ	>**	>***	>*
3. ЛГ/ФСГ	>**	>***	>*
4. Е2	<***	<***	<*
5. Тестостерон	>**	>*	>***
6. Прогестерон	<**	≤**	<***
Ехографія: УЗД			
1. Товщина оболонки яєчників	**	***	***
2. Мультифолікулярно:			
- дифузний	*	—	—
- периферичний	—	*	**

3. фолікулярні структури:			
- кількість	≥ 8	≥ 13	$\geq 20-22$
- діаметр	5-8 мм	4-9 мм	2-5 мм
4. відношення величини коркового та мозкового шарів = 1	= 1	≤ 1	< 1
Доплерографія:			
інтенсивність кровотоку в судинах			
- яєчників	> *	> **	> ***
- матки	> *	> **	> ***
Індекс пероксидації			
- оболонка	> **	< *	> ***
- корковий шар	< *	< **	> ***
- кров	< *	< **	> ****
Морфологічні та ультраструктурні показники			
1. кількість примордіальних і зростаючих фолікулів	—	> **	> ***
2. загибель ооцитів	—	*	**
3. деструкція на різних стадіях фолікулогенезу			
- ооцитів	*	**	***
- мітохондрій	*	**	***
4. Атрезія фолікулів			
- на ранній стадії росту	*	**	***
- на пізній стадії росту	*	**	***
5. Гіперплазія теки	**	***	*
6. Склероз			
- судин і капілярів кори	*	**	***
- строми кори	*	**	***
Клінічні симптоми			
1. Головний біль	*	**	***
2. Втомлюваність	*	**	***
3. Зниження пам'яті	—	—	***
4. Кардіалгія	—	**	***
5. Підвищення ваги	*	**	***
6. Порушення менструального циклу	*	**	***
7. Ановуляція	*	**	***
8. Гірсутизм	*	**	***
9. Неплідність	*	**	***
Примітка: відхилення від контролю <1 - *; 1-2 - **;>2 - ***.			

Апробацію запропонованого методу поопераційної реабілітації проведенов 76 жінок із СПКЯ після хірургічного втручання, розподілених на дві групи: основну — 37 пацієток, які в поопераційний період отримували кверцетин (по 0,5 мг на 1 кг маси тіла впродовж 3 місяців), і групу порівняння — 39 жінок із СПКЯ, які впродовж 3 місяців по операції не отримували додатково відновлювальної терапії. За клінічними формами, вираженістю клінічних проявів, терміном захворювання групи були порівнянними.

Доведено, що після застосування кверцетину клінічна симптоматика синдрому (порушення менструального циклу, зміна маси тіла, наявність головного болю) раніше та суттєво зменшувалася в основній групі. Відновлення рівнів гормонів (зниження ЛГ, ЛГ/ФСГ, Т і підвищення Е2, П) відбувалося раніше в основній групі, що сприяло настанню овуляції та вагітності без проведення гормонотерапії.

Підвищенню ефективності хірургічного лікування сприяло зниження інтенсивності ВРО/

ПОЛ, зниження вмісту продуктів із вазоконстрикторною дією, що поліпшувало трофіку тканин яєчників і відновлювало його специфічну функцію. Проявом цього було теж настання овуляції та вагітності.

Ефективність лікування склала в основній групі 35,1% порівняно з 15,4% у жінок групи порівняння (без відновлювальної терапії).

ВИСНОВКИ

1. Тривалий перебіг СПКЯ веде до незворотних змін енергетичної забезпеченості функціо-

нальної активності клітинних елементів яєчників.

2. Ступінь вираженості змін в яєчниках у жінок із СПКЯ корелює з терміном захворювання, що характеризується низкою ознак: збільшення величини яєчників, наявність значної кількості атретичних фолікулів, зміна співвідношення величин коркового та мозкового шару.
3. Застосування лікарського препарату кверцетин є патогенетично обумовленим, його застосування в поопераційний період забезпечує зниження інтенсивності ПОЛ і сприяє відновленню гормонального балансу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction. 2004. 19. P. 41–7.
2. Conway G., et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. European Journal of Endocrinology. 2014. 171. P. 1–29.
3. Лабораторный справочник Синэво. Leptin. Laboratory reference book “Sinevo”. 2018. Apr 16. URL: <https://spravochnik.sinevo.ua>
4. Медицинский портал Евролаб. Medical portale “Eurolab”. 2018. Apr 16. URL: <http://www.eurolab.ua>
5. Сагач В.Ф. Лейкотриены и сердечно-сосудистая система. Пат. физиология и экспериментальная терапия. 1986. № 1. С. 84–89.
6. Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.М. Перекисное окисление липидов и радиация. К.: Наукова думка, 1991. 256 с.
7. Гаврилова В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаборат. дело. 1983. № 3. С. 33–36.
8. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013. 98. P. 4565–92.
9. Pinola, P., Puukka, K., Piltonen, T.T., et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. Exhibit an adverse metabolic profile through life. Fertil Steril. 2017. 107. P. 788–95.

REFERENCES

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) (2004). Human Reproduction, 19, 41–7.
2. Conway G., et al. (2014). The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. European Journal of Endocrinology, 171, 1–29.
3. Leptin. Laboratory reference book “Sinevo”. (2018). Apr 16. Available at: <https://spravochnik.sinevo.ua>
4. Medical portale “Eurolab” (2018). Apr 16. Available at: <http://www.eurolab.ua>
5. Sagach V. F. (1986). Leukotrienes and cardiovascular system. Pat physiology and experimental therapy, 1, 84–89.
6. Baraboy V. A., Orel V. Ye., Karnaukh I. M. (1991). Peroxidation of lipids and radiation [Lipid peroxidation and radiation]. K.: Naukova dumka, 256.
7. Gavrilova V. B., Mishkorudnaya M. I. (1983). Spectrophotometric determination of hydroperoxide content of lipids in plasma. Lab. A business, 3, 33–36.
8. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A., et al. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 98, 4565–92.
9. Pinola, P., Puukka, K., Piltonen, T.T., et al. (2017). Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. Exhibit an adverse metabolic profile through life. Fertil Steril., 107, 788–95.

*Резюме***ОПТИМИЗАЦИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН
С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ****О.О. Литвак, Б.В. Хабрат, А.Б. Хабрат, Б.М. Лисенко**Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Морфо-функциональные и ультраструктурные характеристики поликистозных яичников свидетельствуют об их метаболических и структурных изменениях. Функциональную недостаточность яичников обуславливает развитие в них циркуляторной и тканевой гипоксии. Следствием этих процессов является повышенное образование реактивных кислородных соединений, которые инициируют ферментативное и неферментативное окисление липидов, что приводит к повреждению мембранных структур яичников и является причиной увеличения количества продуктов с вазоконстрикторным действием, углубляя гипоксическое состояние. **Цель работы** – оптимизация восстановительной терапии у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) после хирургического лечения.

Материал и методы. Обследованы 112 женщин с СПКЯ, которым при отсутствии эффекта или с частичным эффектом от предшествующей гормональной терапии было проведено хирургическое лечение. В зависимости от длительности заболевания женщины распределили на 3 группы: до двух лет – 57 женщин (1-я группа), от 2 до 5 лет – 35 (2-я группа), свыше 5 лет – 20 обследованных (3-я группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин репродуктивного возраста. Для обследования женщин использовали общие клинические и лабораторные методы, бимануальное гинекологическое исследование, цитологическую и кольпоскопическую диагностику, рентгенографию черепа.

Результаты. На начальных стадиях заболевания (до 2 лет) изменения яичников можно расценивать как компенсаторно-приспособительные процессы, а с увеличением длительности болезни наступает стадия необратимых нарушений, когда эффект хирургического лечения низок. Доказана эффективность применения разработанной схемы восстановительной терапии в послеоперационный период у женщин с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, морфо-функциональное состояние яичников, перекисное окисление липидов, антигипоксанты, антиоксиданты.

Summary

IMPROVING OF RECOVERY THERAPY IN WOMEN WITH SURGICALLY TREATED POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

O.O. Lytvak, B.V. Khabrat, A.B. Khabrat, B.M. Lysenko

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Morpho-functional and ultrastructural characteristics of polycystic ovaries indicate their metabolic and structural changes. Functional ovarian failure causes the development of circulatory and tissue hypoxia in them. The consequence of these processes is the increased formation of reactive oxygen compounds that initiate enzymatic and non-enzymatic lipid oxidation, which leads to damage to the membrane structures of the ovary and causes an increase in the number of products with vasoconstrictor action, exacerbating the hypoxic state. **The purpose of the work** is to optimize regenerative therapy in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) after surgical treatment.

Material and methods. 112 women with PCOS were screened for surgical treatment due to lack of effect or partial effect of prior hormonal therapy. For the duration of the disease, women were divided into three groups: 1st group - 57 women with a duration of illness up to 2 years; Group 2 - 35 patients with the disease period from 2 to 5 years; Group 3 - 20 women with a disease duration of more than 5 years. The control group consisted of 20 practically healthy women of reproductive age. For the examination of women, used general clinical and laboratory methods, bimanual gynecological examination, cytological and colposcopic diagnosis, radiography of the skull.

Results. On the background of a hypoxic condition in the vast majority of cases, women with PCOS increased the diameter of the ovaries by 1.5-2.5 times, as well as their volume, follicular index, surface area and ovary circle index. The ovarian sheath in most of the subjects was defined as a hyperherogenic formation of different thicknesses - from 0.2 cm to 0.7 cm. A significant proportion of women with PCOS revealed changes in the ratio of cortical substance and ovarian cerebellum. For a duration of more than 5 years, this process has been slower, and its manifestations have been less. The scheme of regenerative therapy with the inclusion of the drug quercetin, which produces antihypoxic and antioxidant action, is developed. Definite morphologic-functional characteristics testify that PCOS in ovaries develops metabolic and structural diseases, which correlate with terms of disease. It has been proved that one of the mechanisms that determines patient's functional ovaries' insufficiency is circulatory and tissue oxygen starvation (hypoxia). The result of the process is increasing formation of responsive oxygen combinations, which initiate enzyme and non-enzyme lipid oxidation. It has been established that excessive lipid peroxide oxidation excretion (POE) leads to destruction of diaphragm structure functionally active cell elements and results to the development of atresia. The lipid enzyme link activation promotes to increase products with vasoconstrictor action (Tromboxan B2 and Leucotrien C4) that intensify hypoxic condition, which increase functional activity of fibroblasts and extend collagen formation, cortex substance fibrosis and arteries hardening. The ultrasound criteria of marked pathological process in ovaries under PCOS that have prognostic meaning while choose the amount of surgical intervention were clearly defined. The regenerative therapy diagrams of women with PCOS after surgical treatment including Kvertsityn preparation with anti-hypoxia and anti-oxygen effect were worked out. The efficiency of the suggested patho-genetic advanced therapy during post-operative period of PCOS women was proved.

Conclusions. In the initial stages of the disease (up to 2 years), changes in the ovaries can be considered as compensatory and adaptive processes, and with the increase in the duration of the disease there comes a stage of irreversible disorders, when the effect of surgical treatment is low. The efficiency of application of the developed regimen therapy scheme with the inclusion of quercetin in the postoperative period in women with PCOS has been proved.

Keywords: polycystic ovary syndrome, morpho-functional status of ovaries, lipid peroxidation, antihypoxants, antioxidants.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.*

УДК 616.69-089
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.04

М.І. Бойко, І.С. Чорнокульський

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ВАРИКОЦЕЛЕ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ І ВДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Існує багато поглядів на причини виникнення варикоцеле, але жоден із них не є беззаперечним. Останніми роками доведено участь матриксних металопротеїназ (ММП) у багатьох патологічних процесах. ММП складають сімейство Zn-залежних ендопептидаз, що мають властивість руйнувати основні компоненти екстрацелюлярного матриксу. Існування великої кількості способів оперативного лікування варикоцеле не лише свідчить про різні погляди авторів на етіологію та патогенез захворювання, але й побічно вказує на незадоволеність результатами лікування, де в катамнезі частота рецидивів складає від 10% до 43%.

Метою дослідження було вивчення патогенетичних особливостей розвитку варикоцеле та його ускладнень, ролі активності ММП як маркера даного захворювання та вдосконалення хірургічного лікування пацієнтів із варикоцеле.

Матеріал і методи. Обстежено та прооперовано 190 пацієнтів із варикозним розширенням вен лівого сім'яного канатика. Також обстежено 25 практично здорових чоловіків, яким було проведено вазектомію. Пацієнтам основної групи (100 хворих) виконано субінгвінальну мікрохірургічну варикоцелектомію (СМВ) за класичною методикою Мармара, а пацієнтам контрольної (90 хворих) – лапароскопічну варикоцелектомію (ЛВ). Під час операції під контролем оптичного збільшення забирали частину варикозно розширеної вени сім'яного канатика. Препарати в рідкому азоті транспортували до лабораторії на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, де в них визначали активність ММП-2 і ММП-9, використовуючи стандартний набір ММП «Sigma». Для підрахунку результатів застосовували t-критерій для незалежних вибірок. Інформацію обробляли за допомогою програми «IBM SPSS Statistics 20».

Результати. Виявлено вірогідне збільшення активності ММП-2 і ММП-9 у чоловіків із варикозним розширенням вен сім'яного канатика порівняно з чоловіками без ознак даного захворювання. Середні показники активності ММП у стінці сім'яної вени пацієнтів із варикоцеле становили: ММП-2 – $2,13 \pm 1,96$ у.о., ММП-9 – $2,7 \pm 2,51$ у.о., що перевищувало ті ж значення у чоловіків контрольної групи у 23 і 27 разів ($p < 0,05$). Крім того, вірогідно різнилися показники активності ММП залежності від ступеня захворювання – вони в пацієнтів із варикоцеле 2-го ступеня були вищими, ніж у пацієнтів із варикоцеле 1-го ступеня на 62% і 64% відповідно ($p < 0,05$). Показники ММП у пацієнтів із варикоцеле 3-го ступеня в свою чергу перевищували показники хворих із варикоцеле 2-го ступеня на 64% і 65%. Встановлено частоту рецидивів у групах ЛВ і СМВ, яка склала 8,89% і 2,0% відповідно ($p < 0,05$). У групі СМВ не виявлено жодного випадку виникнення гідроцеле, тоді як частота гідроцеле в групі ЛВ склала 3,3% ($p < 0,05$). Тривалість оперативного втручання була найбільшою для СМВ ($52,0 \pm 1,03$ хв.), а тривалість поопераційного стаціонарного лікування пацієнтів цієї групи була найменшою ($6,13 \pm 0,14$ год. – 0,25 доби). Час перебування пацієнтів після ЛВ у відділенні був у 4 рази довшим ($1,17 \pm 0,03$ доби) порівняно з показником групи СМВ.

Висновки. Активність ММП-2 і ММП-9 у стінці вен сім'яного канатика є вірогідно більшою на тлі варикоцеле та може вважатися маркером даного захворювання. Підвищення активності ММП-2 і ММП-9 корелює зі збільшенням ступеня варикоцеле. Метод мікрохірургічної субінгвінальної варикоцелектомії має переваги перед лапароскопічною варикоцелектомією

за частотою поопераційних ускладнень і рецидивів, а також тривалістю поопераційного перебування хворого в стаціонарі. Метод мікрохірургічної субінгвінальної варикоцелектомії може бути рекомендований до впровадження у спеціалізованих медичних закладах України.

Ключові слова: варикоцеле, матриксні металопротеїнази (ММП), операція Мармара.

ВСТУП

Давно доведено негативний вплив варикоцеле на функцію яєчка. Варикозне розширення вен грозноподібного сплетіння є однією з основних причин чоловічої неплідності. Крім того, варикоцеле може суттєво знижувати якість життя чоловіка, обмежуючи фізичну активність або створюючи косметичний дефект. Варикозне розширення вен сім'яного канатика (варикоцеле) трапляється, за даними різних авторів, у 2-22% дорослого чоловічого населення. Частіше це захворювання виявляють у чоловіків із неплідного шлюбу, відсоток яких сягає 25% серед чоловіків із патологічним аналізом сперми [1].

Частота болю та дискомфорту, пов'язаного з варикоцеле, сягає 2-10%. Наявність взаємозв'язку між зниженням чоловічої фертильності та варикоцеле дискутується, але аналіз даних ВООЗ ясно вказує, що варикоцеле пов'язано з аномаліями сперми, зниженням об'єму яєчка та функції клітин Лейдіга [2]. Два рандомізовані дослідження показали підвищення росту іпсі-і контралатерального яєчка в підлітків, які отримали лікування з приводу варикоцеле, порівняно з тими, хто такого не отримав. В іншому дослідженні показано призупинення росту яєчка в дітей у зв'язку з варикоцеле. Лікування варикоцеле приводило до надолужування росту яєчок і досягнення очікуваного розміру. Змінений ендокринний профіль у чоловіків із варикоцеле також є однією з причин, яка спонукає початок лікування. Нещодавно проведений мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень і клінічних спостережень показав, що хірургічна варикоцелектомія приводить до значного поліпшення параметрів еякуляту чоловіків із порушенням його якості лише за клінічно вираженого варикоцеле [3]. Натомість і досі триває дискусія з питання, чи підвищує лікування варикоцеле шанси природного зачаття. Існують суперечливі дані відносно того, чи підвищує лікування варикоцеле частоту настання вагітності. Показано також ефективність лікування неплідності в шлюбі за наявності варикоцеле лише в тих випадках, де було порушено й жіночий чинник фертильності.

Існує декілька варіантів корекції варикоцеле — як мініінвазійні маніпуляції, так і оперативні втручання,

що не лише відображає різні погляди авторів на етіологію та патогенез захворювання, але й побічно вказує на незадоволеність результатами лікування, адже в катамнезі рецидиви складають від 10% до 43%. Втілення в медичну практику нових методів хірургічного лікування хворих на варикозне розширення вен сім'яного канатика значно зменшило кількість рецидивів. Заслугує на увагу розробка мініінвазійних методів лікування з метою підвищення його ефективності, зменшення частоти ускладнень і рецидивів захворювання. Наразі досліджується широке коло проблемних питань, пов'язаних із порушенням фертильності за варикоцеле. Тип втручання досі визначається в основному досвідом лікаря [4].

Вибір адекватного відкритого або мініінвазійного методу лікування є предметом серйозних дискусій. Лише розробка чіткого алгоритму дасть можливість суттєво поліпшити результати лікування.

Існує багато поглядів на причини виникнення варикоцеле, але жоден із них не є беззаперечним. Найбільше прихильників наразі мають клапанна теорія, феномен аорто-мезентеріального пінцета (Nutcracker phenomenon), різке збільшення притоку крові до яєчок у пубертатний період. Але ці зміни, як і всі інші, не можуть претендувати на єдину причину варикозного розширення вен сім'яного канатика, оскільки вони наявні й у здорових чоловіків. Отже, першопричиною виникнення варикоцеле з більшою ймовірністю є слабкість судинної стінки, яка лише посилюється наявністю вищеперерахованих змін. Зміни у венозній стінці вимагають додаткових ретельних досліджень для ліпшого розуміння етіопатогенезу варикоцеле.

Останніми роками доведено участь матриксних металопротеїназ (ММП) у таких патологічних процесах, як ревматоїдний артрит, остеоартрит, виразкова хвороба, автоімунні захворювання, гіпертонія, а також пухлинні захворювання та метастазування [5, 6]. ММП складають сімейство Zn-залежних ендopeптидаз, що мають властивість руйнувати основні компоненти екстрацелюлярного матриксу [7, 8].

Варикоцеле пов'язано з фрагментацією ДНК сперматозоїдів, адже спричинює оксидативний

стрес. За варикоцеле підвищується рівень ушкодження спермальної ДНК. Виявлено негативну кореляцію між показниками спермограми та лівобічним варикоцеле в хворих на секреторну неплідність внаслідок лівобічного варикоцеле. Відзначається, що цілісність ДНК сперми відновлювалася після лікування варикоцеле [9].

Отже, весь перелік вищевказаних питань відносно даної проблеми робить її актуальною як з точки зору урології, так і з точки зору соціальної цінності, тобто обумовлює необхідність її ретельного вивчення.

Метою дослідження було вивчення патогенетичних особливостей розвитку варикоцеле та його ускладнень, а також удосконалення хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено та прооперовано 190 пацієнтів із варикоозним розширенням вен лівого сім'яного канатика. Пацієнтам основної групи (100 хворих) виконано субінгвінальну мікрохірургічну варикоцелектомію (СМВ), а пацієнтам контрольної (90 хворих) — лапароскопічну варикоцелектомію. Також обстежено 30 практично здорових чоловіків, яким проведено вазектомію. Вік пацієнтів становив від 14 до 42 років. СМВ виконували за класичною методикою Мармара [10]. Під час операції під контролем оптичного збільшення забирали частину варикоозно розширеної вени сім'яного канатика. Препарати в рідкому азоті транспортували до лабораторії на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, де в них визначали активність ММП-2 і ММП-9, використовуючи стандартний набір ММП «Sigma».

СМВ проводили під місцевою анестезією. Для анестезії застосовували розчин лідокаїну з бупівакаїном. Відступивши 1 см від зовнішнього пахового кільця, виконували поперечний розтин шкіри в проекції сім'яного канатика, розміром до 3 см. Після розведення фасцій сім'яний канатик мобілізували та фіксували на гачку або гумових трималках. На цьому етапі використовували мікроскоп «Carl Zeiss OPMI Sensera S7». Після розкриття сім'яного канатика диференціювали вени, сім'яну артерію та лімфатичні судини. Всі вени виділяли, перев'язували та пересікали. Зберігали лише вену сім'явиносної протоки.

Методика визначення ММП. Зразок судини зберігали в рідкому азоті за температури -180°C щонайбільше 1 місяць, а безпосередньо перед дослідженням подрібнювали в рідкому азоті. Концен-

трації активних і латентних форм ММП-2 і ММП-9 в отриманому зразку визначали методом зимографії в 12% поліакриламідному гелі з натрію додецилсульфатом і 0,1% желатину як субстрату [6]. 50 мг зразка гомогенізували в 1% розчині додецилсульфату натрію, гомогенат центрифугували за 3000 об./хв., 20 мкл надосаду вносили в лунки гелю та проводили електрофорез за температури $+4^{\circ}\text{C}$, у напрузі електричного поля 150V впродовж 4 годин. Після розділення досліджуваних білків гель відмивали в тритоні X-100, потім інкубували в буфері з додаванням кальцію хлориду ($\text{pH}=7,5$) впродовж 18 годин за температури $+37^{\circ}\text{C}$, фіксували та забарвлювали 0,25% Кумассі діамантовим синім. Після відмивання гелю в розчині оцтової кислоти з метанолом протеолітичну активність ММП-2 і ММП-9 візуалізували у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, а їх локалізація відповідала молекулярній масі кожного з ферментів, які визначали за стандартами молекулярних мас. Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом виміру площі зони лізису та визначали концентрації активних форм ферментів, використовуючи стандартний набір ММП «Sigma» [11].

Для статистичної обробки результатів застосовували t-критерій для незалежних вибірок. Інформацію обробляли за допомогою програми «IBM SPSS Statistics 20».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено частоту рецидивів у групах ЛВ і СМВ, що склала 8,89% і 2,0% відповідно ($p<0,05$). У групі СМВ не виявлено жодного випадку виникнення гідроцеле, тоді як частота гідроцеле в групі ЛВ склала 3,3% ($p<0,05$).

Тривалість оперативного втручання була найбільшою для СМВ ($52,0\pm 1,03$ хв.), в той час як тривалість поопераційного стаціонарного лікування пацієнтів цієї групи була найменшою ($6,13\pm 0,14$ год — 0,25 доби). Час знаходження пацієнтів після ЛВ у стаціонарі був у 4 рази більшим ($1,17\pm 0,03$ доби) порівняно з показником групи СМВ (табл. 1).

Основною проблемою лікування варикоцеле на даний момент є високий відсоток рецидивів. Частота рецидиву, за даними різних авторів, коливається від 0% до 35% і залежить від техніки оперативного втручання [10].

Найчастішою причиною виникнення рецидивів варикоцеле в поопераційний період є відновлення ретроградного току крові через пахові та заочеревинні паралельні колатералі внутрішньої сім'яної вени [12]. У відкритій ретроперитонеальній або

Таблиця 1

Результати застосування ЛВ і СМВ у лікуванні пацієнтів із варикоцеле

Показник	Лапароскопічна варикоцелектомія	Субінгвінальна мікрохірургічна варикоцелектомія
Кількість пацієнтів	90	100
Частота рецидиву	8/90 (8,89%)	2/100 (2,0%)*
Частота гідроцеле	3/90 (3,3%)	0/94 (0%)*
Тривалість перебування в стаціонарі	1,17±0,03 доби	6,13±0,14 год. (0,25 доби)
Тривалість оперативного втручання	42,0±0,73 хв.	52,0±1,03 хв.

Примітка: * – вірогідна різниця з показником групи ЛВ (p<0,05).

паховій операціях за неможливості застосування приладів оптичного збільшення паралельні гілки сім'яної вени можуть бути пропущеними через їх малий діаметр [13]. Після застосування радіологічних методів рецидиви по колатеральних гілках пов'язано з технічною недосконалістю методу. За виявлення високої імовірності рецидиву за результатами передопераційної венографії рекомендовано відмовитись від застосування цього методу [14]. Друге місце серед причин виникнення рецидиву посідають колатеральні анастомози внутрішньої сім'яної вени. Анастомози відходять до зовнішньої сім'яної, кремастерної, зовнішньої соромітної, поперекової, великої підшкірної, параартеріальних вен, а також вен сім'явиносної протоки, товстого кишечника та вен іншого яєчка [15]. Отже, існує багато шляхів відновлення ретроградного кровотоку в поопераційний період.

Лапароскопічний і ретроперитонеальний доступи за рівнем перетину сім'яної артерії є приблизно однаковими. Обидві операції виконуються проксимальніше внутрішнього пахового кільця. На цьому рівні є неможливим перетинання кремастерної, зовнішньої сім'яної та більшості анастомозів внутрішньої сім'яної вени. На нашу думку, це може пояснити відсутність вірогідної різниці частоти рецидивів після зазначених операцій. Водночас субінгвінальний доступ дозволяє перетинати якомога більшу кількість потенційно небезпечних виникненням рецидиву вен. Отже, СМВ є найбільш ефективним методом лікування варикоцеле.

Найчастішим поопераційним ускладненням варикоцелектомії є розвиток гідроцеле, що виникає внаслідок перетину або пошкодження лімфатичних судин під час операції. Для уникнення розвитку цього ускладнення запропоновано низку методів ідентифікації лімфатичних судин. Найпоширенішим з них є введення ізосульфана синього в піхвову оболонку яєчка безпосередньо перед операцією. Інші дослідники застосовували метиленовий синій. Це

дозволяло візуалізувати лімфатичні судини та запобігти порушенню лімфовідтоку. У більшості праць після використання цього методу не було виявлено розвитку гідроцеле в жодного пацієнта, але у 8% випадків спостерігали посиніння калитки впродовж 6 місяців [16-20].

На нашу думку, різницю в частоті виникнення гідроцеле після застосування різних доступів обумовлено якістю візуалізації судин. Для ліпшої диференціації судин під час ЛВ ми застосовували оптичне збільшення. Подібну техніку описано в праці Косвара Р. 2005 року, де було використано 10-20-кратне збільшення. Дослідження показало 2,9% випадків розвитку гідроцеле в пацієнтів після використання техніки збереження лімфатичних судин і 17,9% – серед пацієнтів, в яких її не використовували [19]. Для проведення СМВ використовували 10-15-кратне збільшення, що дозволяло добре візуалізувати навіть найменші лімфатичні судини. Варто зазначити, що на рівні зовнішнього пахового кільця, де проводиться СМВ, лімфатичні судини проходять декількома гілками, тому після пошкодження однієї з них гідроцеле не виникає. Отже, можна зробити висновок, що застосування оптичного збільшення дозволяє уникнути пошкодження лімфатичних судин і запобігти розвитку гідроцеле.

Тривалість стаціонарного лікування визначалась особливостями поопераційного догляду хворого. Пацієнти після ретроперитонеальної варикоцелектомії (РВ) і ЛВ потребували тривалішого перебування в стаціонарі внаслідок застосування загального наркозу, наявності значно вираженого поопераційного болю та необхідності застосування знеболювальних препаратів. Застосування місцевої анестезії в ході СМВ дозволяло пацієнтам залишити відділення протягом декількох годин по операції. Отже, СМВ є найбільш сприятливою з точки зору впливу на якість життя пацієнта в поопераційний період.

Таблиця 2

**Активність ММП-2 і ММП-9 (у.о.) залежно від ступеня варикоцеле
($M \pm m$)**

Група пацієнтів	Кількість пацієнтів	ММП-2	ММП-9
Всі пацієнти з варикоцеле	83	$2,13 \pm 1,96$ ($p < 0,001$)	$2,71 \pm 2,51$ ($p < 0,01$)
Варикоцеле 1-го ст.	12	$0,52 \pm 0,33$ ($p < 0,05$)	$0,64 \pm 0,35$ ($p < 0,005$)
Варикоцеле 2-го ст.	44	$1,37 \pm 1,07$ ($p < 0,05$)	$1,78 \pm 1,028$ ($p < 0,05$)
Варикоцеле 3-го ст.	27	$3,97 \pm 1,97$ ($p < 0,05$)	$5,02 \pm 2,81$ ($p < 0,05$)
Контрольна гр.	25	$0,09 \pm 0,83$	$0,10 \pm 0,10$

Тривалість оперативного втручання була значно коротшою для РВ. Але, на нашу думку, ця перевага даного методу не є суттєвою та не має впливати на вибір оперативного методу.

За результатами дослідження зразків сім'яної вени 83 пацієнтів і 25 практично здорових чоловіків виявлено вірогідно більші показники активності ММП-2 і ММП-9 у чоловіків із варикозним розширенням вен сім'яного канатика (табл. 2). Ативності ММП-2 і ММП-9 перевищували ($p < 0,05$) відповідні показники в чоловіків контрольної групи у 23 і 27 разів відповідно (рис. 1). Крім того, вірогідно різнились показники ММП-2 і ММП-9 залежно від ступеня захворювання ($p < 0,05$) – вони в пацієнтів із варикоцеле 2-го ступеня були вищими за такі в пацієнтів із варикоцеле 1-го ступеня на 62% і 64% відповідно. Показники пацієнтів із варикоцеле 3-го ступеня в свою чергу перевищували показники хво-

рих із варикоцеле 2-го ступеня на 64% і 65% відповідно. Отже, активність ММП-2 і ММП-9 прямо залежить від ступеня варикоцеле (рис. 2).

Результати даного дослідження засвідчили високу активність ММП-2 і ММП-9 у стінці варикозно розширених вен сім'яного канатика пацієнтів із варикоцеле. Крім цього, виявлено вірогідне підвищення активності досліджуваних ММП зі збільшенням ступеня захворювання.

Подібні дослідження раніше не проводились серед пацієнтів із варикоцеле, але описано участь ММП у ремоделюванні судин як у фізіологічних, так і в патологічних станах. ММП беруть активну участь в міграції гладеньком'язових клітин і формуванні неоінтими після пошкодження судини, дестабілізують бляшку та перешкоджають агрегації тром-

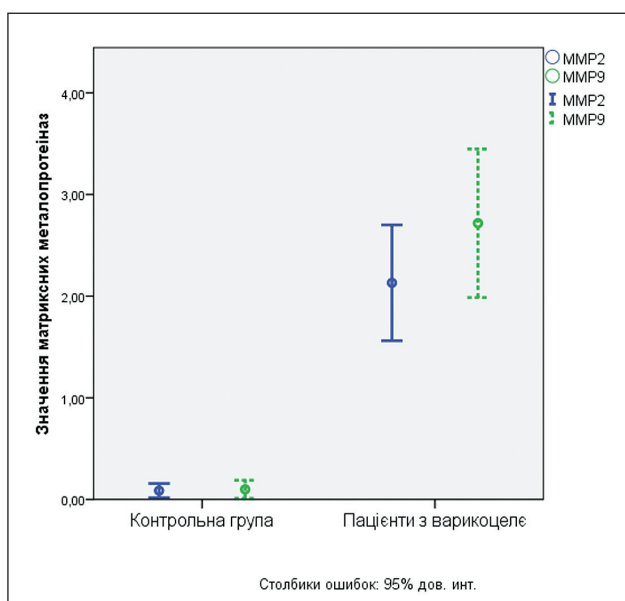


Рис. 1. Показники ММП-2 і ММП-9 пацієнтів із варикоцеле та пацієнтів контрольної групи.

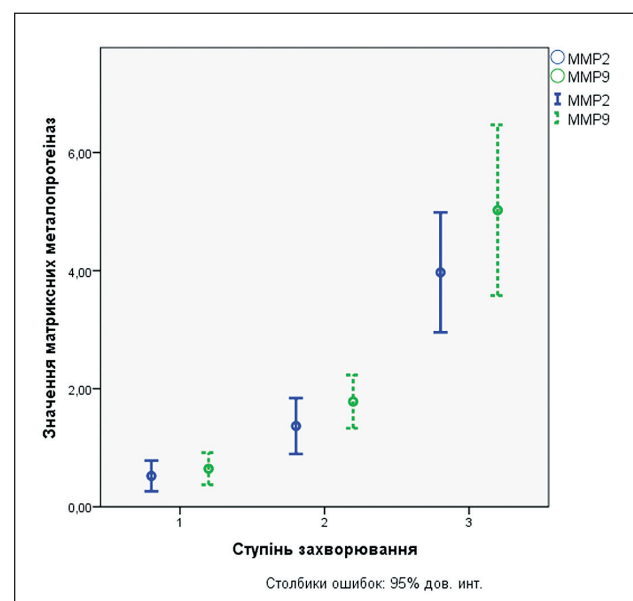


Рис. 2. Показники ММП-2 і ММП-9 пацієнтів із варикоцеле залежно від ступеня захворювання.

бів на тлі атеросклерозу судин [21-23]. Крім того, відзначено вплив ММП на хронічну зміну гемодинаміки, що справляє позитивний ефект за артеріальної гіпертензії.

Але більшість досліджень вказують на негативну роль ММП у низці судинних захворювань. Доведено участь ММП у розвитку аневризм черевного та грудного відділів аорти. Основною причиною виникнення аневризми є дисбаланс ММП та їх ендогенних інгібіторів [24]. Патогенетичний механізм ремоделювання стінки аорти переважно полягає в деградації медіального шару судини. Втрата еластину індукуює деградацію позаклітинного матриксу, тоді як розщеплення колагену поглиблює розвиток процесу [25]. Крім того, виявлено активацію проангіогенних факторів і неоваскуляризацію в місцях розриву аневризми внаслідок дії ММП.

Крім високої протеолітичної активності ММП відносно білків позаклітинного матриксу, описано вплив ММП на ендотелій і гладеньком'язові клітини судин. Спостерігалось блокування фенілефріну індукованого скорочення аорти шурів ММП-2 (50%) і ММП-9 (70%). Це було обумовлено інгібіцією механізмів входу Ca^{2+} у гладеньком'язові клітини аорти. Попри відсутність деградації позаклітинного матриксу відзначено важливу роль ММП-2 і ММП-9 у розвитку аневризми черевної аорти за рахунок тривалого блокування механізму скорочення внаслідок хронічного впливу ММП [26]. Також описано стимулюючий вплив ММП-2 на розслаблення нижньої порожнистої вени шурів [27].

Наразі широко досліджується участь ММП у розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок. Роль ММП пов'язують з їх протеолітичним впливом на позаклітинний матрикс, деградацією стулок клапанів і ослаблення стінки вени [28, 29]. Для дослідження впливу стази крові на експресію ММП у пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок забирали кров із плечової вени та варикозно розширеної вени гомілки в кліностабільному положенні пацієнта та після 30-хвилинного вільного висіння кінцівок. У венах гомілки спостерігали значне підвищення про-ММП-9, що було обумовлено постуральним стазом крові [30]. Крім того, у низці

праць відзначено підвищення активності ММП у венозній крові нижніх кінцівок пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок. Виявлено підвищення активності ММП-1, -2, -3, -9 і -13 у плазмі та тканині судин [31-37].

Отже, ММП задіяно в патогенезі варикозного розширення вен сім'яного канатика. Підвищення активності ММП-2 і ММП-9 корелює зі збільшенням ступеня захворювання. Тим не менше, наразі неможливо простежити причинно-наслідковий зв'язок підвищення активності ММП і патологічних змін стінки вени сім'яного канатика. Питання ролі ММП у розвитку варикоцеле вимагає подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. У зразках стінки варикозно розширених судин сім'яного канатика визначається підвищена активність ММП-2 і ММП-9.
2. У пацієнтів із варикоцеле показники ММП-2 і ММП-9 корелюють зі ступенем захворювання.
3. Метод субінгвінальної мікрохірургічної варикоцелектомії має переваги перед лапароскопічною варикоцелектомією за частотою поопераційних ускладнень і рецидивів та тривалістю поопераційного перебування хворого в стаціонарі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із варикоцеле 2-го та 3-го ступенів для збереження фертильної функції рекомендовано оперативне лікування незалежно від наявності скарг і змін показників спермограми.
2. Виявлення підвищеної активності ММП у стінці сім'яної вени пацієнтів із варикоцеле обумовлює необхідність подальшого дослідження участі ММП у патогенезі варикозного розширення вен сім'яного канатика.
3. Метод субінгвінальної мікрохірургічної варикоцелектомії є високоефективним (у вигляді припинення ретроградного кровотоку за даними ультразвукового дослідження) і безпечним.
4. Метод субінгвінальної мікрохірургічної варикоцелектомії рекомендовано до впровадження у спеціалізованих медичних закладах України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gorelick J. I., Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril.* 1993. V. 59(3). P. 613-616.
2. Witt M. A., Lipshultz L. I. Varicocele: a progressive or static lesion?. *Urology.* 1993. V. 42(5). P. 541-543.
3. Gentile Di L., Pigozzi F. Physical activity as a possible aggravating factor for athletes with varicocele: impact on the semen profile. *Human Reproduction.* 2001. V. 16(6). P. 1180-1184.
4. Skoog S., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients?. *Pediatrics.* 1997. Vol.100. N 1. P. 112-121.

5. Visse R., Hideaki Nagase. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003. V. 92. P. 827-839.
6. De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research*. 1992. V. 52. P. 701-708.
7. Eid R. A., Radad K., Al-Shraim M. Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol*. 2012. V. 36(4). P. 201-206. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
8. Allan J., Docherty A. J., Barker P. J. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J*. 1995. V. 309. P. 299-306.
9. Saleh R., Agarwal A., Nada E., El-Tonsy M., Sahrama R., Meyer A., Nelson D., Jr Thomas A. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 2003. № 80. P. 1431-1436.
10. Goldstein M., Gilbert B. R., Dicker A. P., Dwosh J., Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*. 1992. Vol.148, N 6. P.1808-1811.
11. Robert V., Hideaki Nagase. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003. 92. P. 827-839.
12. Cayan S., Shavakhov S., Kadioglu Review. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *A. J Androl*. 2009. Vol.30, N 1. P. 33-40.
13. Woodside K. J., Hu M., Burke A., Murakami M., Pounds L. L., Killewich L. A., Daller J. A., Hunter G. C. Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases. *J Vasc Surg*. 2003. 38. P. 162-169.
14. Rais-Bahrami S., Montag S., George A. K., Rastinehad A. R., Palmer L. S., Siegel D. N. Angiographic findings of primary versus salvage varicoceles treated with selective gonadal vein embolization: an explanation for surgical treatment failure. *J Endourol*. 2012. Vol. 26, N 5. P. 556-560.
15. Kaufman S., Kadir S., Barth K. H., Smyth J. W., Walsh P. C., White R. I. Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. *Jr. Radiology*. 1983. Vol.147, N 2. P.435-4.
16. Skoog S., Skoog S. J., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients?. *Pediatrics*. 1997. Vol.100, N 1. P.112-121.
17. Schwentner C., Radmayr C., Lunacek A., Gozzi C., Pinaggera G. M., Neururer R. Laparoscopic varicocele ligation in children and adolescents using isosulphan blue: A prospective randomized trial. *BJU Int*. 2006 Vol. 98. P. 861-865.
18. Oswald J. Korner I., Riccabona M. The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele-avoiding postoperative hydrocele. *BJU Int*. 2001. Vol. 87. P. 502-504.
19. D'Alessio A., Piro E., Beretta F., Brugnoli M., Marinoni F., Abati L.. Lymphatic preservation using methylene blue dye during varicocele surgery: A single-center retrospective study. *J Pediatr Urol*. 2008. Vol. 4. P.138-140.
20. Kocvara R., Dvoráček J., Sedláček J., Díte Z., Novák K. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol*. 2005. Vol. 173, N 5. P. 1751-1754.
21. Ahlberg N. E., Hartley O., Chidekel N. Right and left gonadal veins: an anatomical and statistical study. *Acta Radiol [Diagn] (Stockh)*. 1966.
22. Braedel H. A. Steffens J., Ziegler M., Polsky M. S., Platt M. L. Possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol*. 1994. 151(1). 62-6.
23. Sigmund G., Sigmund G., Bähren W., Gall H., Lenz M., Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology*. 1987. 164(1). P. 161-8.
24. Shafik A., Bedeir G. A. Venous tension patterns in cord veins. I. In normal and varicocele individuals. *J Urol*. 1980. 123(3). P. 383-5.
25. Shafik A., Gall H., Rudofsky G., Bähren W., Roth J., Altwein J. E. A. Intravascular pressure measurements and phlebography of the renal vein: a contribution to the etiology of varicocele. *Urologe*. 1987. 26(6). P. 325-30.
26. Першуков А. И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия. Киев, 2002.
27. Eid R., Radad K., Al-Shraim M. Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol*. 2012. 36(4). 201-6. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
28. Somers P., Knaapen M. The histopathology of varicose vein disease. *Angiology*. 2006. 57(5). 546-55.
29. Robert Visse. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. Robert Visse, Hideaki Nagase. *Circulation Research*. 2003. 92. 827-839.
30. Allan J. A., Docherty A. J., Barker P. J., Huskisson N. S., Reynolds J. J., Murphy G. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J*. 1995. 309. 299-306.
31. Marmar J. L., DeBenedictis T. J., Praiss D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril*. 1985. 43(4). 583-8.
32. De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. et al. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research*. 1992. 52. 701-8.
33. Beaudoux J. L., Giral P., Brucker E., Foglietti M. J., Chapman M. J. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med*. 2004. 42. 121-31.
34. Barbour J. R., Spinale F. G., Ikonomidis J. S. Proteinase systems and thoracic aortic aneurysm progression. *J Surg Res*. 2007. 139. 292-307.
35. Choke E., Cockerill G. W., Dawson J., Wilson R. W., Jones A., Loftus I. M., Thompson M. M. Increased angiogenesis at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Ann N Y Acad Sci*. 2006. 1085. 315-319.
36. Chew D. K. W., Conte M. S., Khalil R. A. Matrix metalloproteinase-specific inhibition of Ca²⁺ entry mechanisms of vascular contraction. *J Vasc Surg*. 2004. 40. 1001-10.
37. Raffetto J. D., Ross R. L., Khalil R. A. Matrix metalloproteinase-2 induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K⁺ channels: Relevance to varicose vein formation. *J Vasc Surg*. 2007. 45. 373-80.

REFERENCES

- Gorelick J. I., Goldstein M. (1993). Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril.*, 59(3), 613-616.
- Witt M. A., Lipshultz L. I. (1993). Varicocele: a progressive or static lesion?. *Urology*, 42(5), 541-543.
- Gentile Di L., Pigozzi F. (2001). Physical activity as a possible aggravating factor for athletes with varicocele: impact on the semen profile. *Human Reproduction*, 16(6), 1180-1184.
- Skoog S., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. (1997). The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics*, 100, 1, 112-121.
- Visse R., Hideaki Nagase (2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research.*, 92, 827-839.
- De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. (1992). Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research.*, 52, 701-708.
- Eid R. A., Radad K., Al-Shraim M. (2012). Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol.*, 36(4), 201-206. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
- Allan J. A., Docherty A. J., Barker P. J. (1995). Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J.*, 309, 299-306.
- Saleh R., Agarwal A., Nada E., El-Tonsy M., Sahrama R., Meyer A., Nelson D., Jr Thomas A. (2003). Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril.*, 80, 1431-1436.
- Goldstein M., Gilbert B. R., Dicker A. P., Dwosh J., Gnecco C. (1992). Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol.*, 148, 6, 1808-1811.
- Robert V., Hideaki Nagase. (2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research.*, 92, 827-839.
- Cayan S., Shavakhov S., Kadioğlu (2009). Review. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *A. J Androl.*, 30, 1, 33-40.
- Woodside K. J., Hu M., Burke A., Murakami M., Pounds L. L., Killewich L. A., Daller J. A., Hunter G. C. (2003). Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases. *J Vasc Surg.*, 38, 162-169.
- Rais-Bahrani S., Montag S., George A. K., Rastinehad A. R., Palmer L. S., Siegel D. N. (2012). Angiographic findings of primary versus salvage varicoceles treated with selective gonadal vein embolization: an explanation for surgical treatment failure. *J Endourol.*, 26, 5, 556-560.
- Kaufman S., Kadir S., Barth K. H., Smyth J. W., Walsh P. C., White R. I. (1983). Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. *Jr. Radiology*, 147, 2, 435-4.
- Skoog S., Skoog S. J., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. (1997). The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics*, 100, 1, 112-121.
- Schwentner C., Radmayr C., Lunacek A., Gozzi C., Pinaggera G. M., Neururer R. (2006). Laparoscopic varicocele ligation in children and adolescents using isosulphan blue: A prospective randomized trial. *BJU Int.*, 98, 861-865.
- Oswald J., Korner I., Riccabona M. (2001). The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele-avoiding postoperative hydrocele. *BJU Int.*, 87, 502-504.
- D'Alessio A., Piro E., Beretta F., Brugnani M., Marinoni F., Abati L. (2008). Lymphatic preservation using methylene blue dye during varicocele surgery: A single-center retrospective study. *J Pediatr Urol.*, 4, 138-140.
- Kocvara R., Dvůráček J., Sedláček J., Díte Z., Novák K. (2005). Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol.* 173, 5, 1751-1754.
- Ahlberg N. E., Hartley O., Chidekel N. Right and left gonadal veins: an anatomical and statistical study. *Acta Radiol [Diagn] (Stockh)*. 1966.
- Braedel H. A., Steffens J., Ziegler M., Polsky M. S., Platt M. L. (1994). Possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol.*, 151(1), 62-6.
- Sigmund G., Sigmund G., Bähren W., Gall H., Lenz M., Thon W. (1987). Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology*, 164(1), 161-8.
- Shafik A., Bedeir G. A. (1980). Venous tension patterns in cord veins. I. In normal and varicocele individuals. *J Urol.*, 123(3), 383-5.
- Shafik A., Gall H., Rudofsky G., Bähren W., Roth J., Altwein J. E. (1987). A. Intravascular pressure measurements and phlebography of the renal vein: a contribution to the etiology of varicocele. *Urologe*, 26(6), 325-30.
- Першуков А. И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия Киев, 2002.
- Eid R., Radad K., Al-Shraim M. (2012). Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol.*, 36(4), 201-6. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
- Somers P., Knaapen M. (2006). The histopathology of varicose vein disease. *Angiology*, 57(5), 546-55.
- Robert Visse, Hideaki Nagase (2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*, 92, 827-839.
- Allan J. A., Docherty A. J., Barker P. J., Huskisson N. S., Reynolds J. J., Murphy G. (1995). Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J.*, 309, 299-306.
- Marmar J. L., DeBenedictis T. J., Praiss D. (1985). The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril.*, 43(4), 583-8.
- De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. et al. (1992). Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research*, 52, 701-8.
- Beaudeau J. L., Giral P., Brucker E., Foglietti M. J., Chapman M. J. (2004). Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med.*, 42, 121-31.
- Barbour J. R., Spinale F. G., Ikonomidis J. S. (2007). Proteinase systems and thoracic aortic aneurysm progression. *J Surg Res.*, 139, 292-307.
- Choke E., Cockerill G. W., Dawson J., Wilson R. W., Jones A., Loftus I. M., Thompson M. M. (2006). Increased angiogenesis at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Ann N Y Acad Sci.*, 1085, 315-319.
- Chew D. K. W., Conte M. S., Khalil R. A. (2004). Matrix metalloproteinase-specific inhibition of Ca^{2+} entry mechanisms of vascular contraction. *J Vasc Surg.*, 40, 1001-10.
- Raffetto J. D., Ross R. L., Khalil R. A. (2007). Matrix metalloproteinase-2 induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K^{+} channels: Relevance to varicose vein formation. *J Vasc Surg.*, 45, 373-80.

*Резюме***ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ****М.И. Бойко, И.С. Чернокульский**Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Существует множество взглядов на причины возникновения варикоцеле, но ни один из них не является бесспорным. В последние годы доказано участие матриксных металлопротеиназ (ММП) во многих патологических процессах. ММП составляют семейство Zn-зависимых эндопептидаз, обладающих свойством разрушать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Существование большого количества способов оперативного лечения варикоцеле не только свидетельствует о разных взглядах авторов на этиологию и патогенез заболевания, но и косвенно указывает на неудовлетворенность результатами лечения, где в анамнезе частота рецидивов составляет от 10% до 43%.

Целью исследования было изучение патогенетических особенностей развития варикоцеле и его осложнений, а именно роли ММП как маркера данного заболевания, и совершенствование хирургического лечения пациентов с варикоцеле.

Материал и методы. Обследованы и прооперированы 190 пациентов с варикозным расширением вен левого семенного канатика, а также 25 практически здоровых мужчин, которым была проведена вазэктомия. Пациентам основной группы (100 больных) выполнена субингвинальная микрохирургическая варикоцелектомия (СМВ) по классической методике Мармара, а пациентам контрольной (90 больных) – лапароскопическая варикоцелектомия (ЛВ). Во время операции под контролем оптического увеличения забирали части варикозно расширенной вены семенного канатика. Препараты помещали в жидкий азот и транспортировали в лабораторию на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, где в них определяли активность ММП-2 и ММП-9, используя стандартный набор ММП «Sigma». Для подсчета результатов применяли t-критерий для независимых выборок. Информацию обрабатывали с помощью программы «IBM SPSS Statistics 20».

Результаты. Выявлено достоверное повышение активности ММП-2 и ММП-9 у мужчин с варикозным расширением вен семенного канатика по сравнению с показателями мужчин без признаков данного заболевания. Средние показатели активности ММП в стенке семенной вены пациентов с варикоцеле составили: ММП-2 – $2,13 \pm 1,96$ у.е., ММП-9 – $2,7 \pm 2,51$ у.е., что превышало те же значения у мужчин контрольной группы в 23 и 27 раз ($p < 0,05$). Кроме того, достоверно отличались показатели активности ММП в зависимости от степени заболевания. Активность ММП-2 и ММП-9 у пациентов с варикоцеле 2-й степени были выше таковой у пациентов с варикоцеле 1-й степени на 62% и 64% соответственно ($p < 0,05$). Показатели ММП пациентов с варикоцеле 3-й степени в свою очередь превышали показатели больных с варикоцеле 2-й степени на 64% и 65%. Установлена частота рецидивов в группах ЛО и СМВ – 8,89% и 2,0% соответственно ($p < 0,05$). В группе СМВ не выявлено ни одного случая возникновения гидроцеле, тогда как его частота в группе ЛВ составила 3,3% ($p < 0,05$). Продолжительность оперативного вмешательства была наибольшей для СМВ ($52,0 \pm 1,03$ мин.), в то время как продолжительность послеоперационного стационарного лечения пациентов этой группы была наименьшей ($6,13 \pm 0,14$ ч. – 0,25 суток). Время нахождения в отделении пациентов после ЛО было в 4 раза большим ($1,17 \pm 0,03$ суток) по сравнению с таким для группы СМВ.

Выводы. Активность ММП-2 и ММП-9 в стенке вен семенного канатика достоверно увеличивается при варикоцеле и может считаться маркером данного заболевания. Повышение активности ММП-2 и ММП-9 коррелирует с увеличением степени варикоцеле. Метод микрохирургической субингвинальной варикоцелектомии имеет преимущества по сравнению с лапароскопической варикоцелектомией по частоте послеоперационных осложнений и рецидивов, а также по времени послеоперационного пребывания больного в стационаре. Метод микрохирургической субингвинальной варикоцелектомии может быть рекомендован к внедрению в специализированных медицинских учреждениях Украины.

Ключевые слова: варикоцеле, матриксные металлопротеиназы (ММП), операция Мармара.

Summary

VARICOCELE AND ITS COMPLICATIONS: PATHOGENESIS, IMPROVING OF SURGICAL TREATMENT

M.I. Boyko, I.S. Chornukulsky

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

There are many views on the causes of the varicocele. But none of them is uncontested and causes a lot of questions. During the last several years, matrix metalloproteinases (MMP) have been shown to be involved in many pathological processes. MMPs form a family of Zn-dependent endopeptidases, which have the property of destroying the main components of the extracellular matrix. The existence of a large number of methods of operative treatment of varicocele indicates not only the author's different views on the etiology and pathogenesis of the disease, but also indirectly indicates dissatisfaction with the results of treatment, where the catamnesis relapse ranges from 10 to 43%.

The aim of the study was to study the pathogenetic characteristics of the development of varicocele and its complications, namely the participation of MSM as a marker of this disease and the improvement of surgical treatment of varicocele.

Material and methods. 190 patients with varicose veins of the left spermatic cord and 25 virtually healthy men with vasectomy were examined and operated. Patients in the main group (100 patients) performed subinvaginal microsurgical varicocelectomy (SMV) according to the classic Marmara method, and patients with control (90 patients) - laparoscopic varicocelectomy (LV). During the operation, under the control of an optical increase, a part of the varicose vein of the spermatic cord was collected. The preparations were placed in liquid nitrogen and transported to the laboratory on the basis of the "Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology. RE. Kavetsky "National Academy of Sciences of Ukraine, where they determined the level of MMP-2 and MMP-9. The evaluation of proteolytic activity was carried out by measuring the area of the lysis zone and determining the concentration of active forms of enzymes using a standard set of matrix metalloproteinases ("Sigma"). To calculate the results, the t-criterion for independent samples was used. Information was processed using the IBM SPSS Statistics 20 program.

Results. In our study, there was a significant increase in the levels of matrix metalloproteinases (MMP): MMP-2 and MMP-9 in men with varicose veins of spermatic cord compared with men without signs of this disease. The average level of matrix metalloproteinases in the wall of the spermatic vein of patients with varicocele was: MMP-2 - 2.13 ± 1.96 and MMP-9 - 2.7 ± 2.51 , which exceeded the same values in men of the control group at 23 and 27 times ($p < 0.05$). In addition, the levels of matrix metalloproteinases differed significantly, depending on the degree of the disease. Levels of MMP-2 and MMP-9 in patients with varicocele level 2 were higher in patients with varicocele 1 degree by 62% and 64% respectively ($p < 0.05$). Indicators of patients with varicocele of 3 degrees in turn outperformed the 2nd degree by 64% and 65%. As a result of our studies, the frequency of relapses in LV and AMD groups was determined to be 8.89% and 2.0%, respectively ($p < 0.05$). In the CMV group, no case of hydrocele was detected – 0%, whereas the hydrocele frequency in the LV group was 3.3% ($p < 0.05$). The duration of surgical intervention was greatest at CMV (52.0 ± 1.03 min), while the duration of postoperative inpatient treatment in this group was the lowest (6.13 ± 0.14 hours – 0.25 days). Time of finding in the department of patients after LV was 4 times longer (1.17 ± 0.03 days) compared with the group of LMW.

Conclusions. The level of the content of MMP-2 and MMP-9 in the wall of the spermatic vein is significantly increased in varicocele and can be considered a marker of the disease. The increase in the content of MMP-2 and MMP-9 correlates with an increase in the degree of varicocele. The method of microsurgical subinvaginal varicocelectomy has advantages in comparison with laparoscopic varicocelectomy in terms of postoperative complications of relapse rate and postoperative stay of a patient in a hospital. The method of microsurgical subinvaginal varicocelectomy may be recommended for introduction into specialized medical institutions of Ukraine.

Keywords: varicocele, matrix metalloproteinase (MMP), operation of Marmara.

Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 04.05.2018 р.

УДК 616.14-007.63-089
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.05

Г.Е. Самойленко, О.В. Синяченко, Ю.О. Синяченко, Р.В. Пилипенко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КООГУЛЯЦИИ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Резюме

Цель работы – оценить эффективность эндоваскулярной лазерной коагуляции (ЭВЛК) при варикозном расширении вен нижних конечностей и определить пути оптимизации такого лечения.

Материал и методы. Среди 263 больных изолированная ЭВЛК выполнена в 33,8% случаев, с кроссэктомией и химической склеротерапией склеротическим или фибровейном – в 8,0%, со склеротерапией без кроссэктомии – в 58,2%. ЭВЛК осуществляли с помощью аппарата «Фотоніка-Ліка-Хірург» (Украина).

Результаты. Значительное улучшение через месяц после ЭВЛК отмечено в 39,9% случаев, а спустя полгода – в 93,9%, при этом факторами риска более низкой эффективности операции являлись мужской пол и пожилой возраст больных, высокое артериальное давление, сужение бедренных артерий и наличие коморбидного гонартроза, причем в течение первых 4 недель от времени оперативного вмешательства результаты лечения были тесно связаны с изменениями исходных поверхностных адсорбционно-реологических вязких свойств венозной крови, тогда как в последующем зависели от состояния эндотелиальной функции сосудов (показатели поверхностной вязкости, тромбосана-A2 и простаглицина могут обладать прогностической значимостью), а наилучший эффект достигался после проведения совместной с ЭВЛК склеротерапии и применения ривароксана, в течение первых двух недель – низкомолекулярных гепаринов и цикло-3-форта.

Ключевые слова: вены, варикоз, лечение, лазерная эндоваскулярная коагуляция.

ВВЕДЕНИЕ

От варикозного расширения вен (ВРВ) страдают 10-15% населения [7, 13], а в некоторых регионах распространенность заболевания достигает 25% [9]. Методом лечения ВРВ нижних конечностей является эндовенозная (эндоваскулярная) лазерная коагуляция (ЭВЛК) [1, 11, 15], которая считается относительно безопасным и эффективным методом [8, 13]. Высокая значимость ЭВЛК при варикозе продемонстрирована экспериментальными морфологическими (в том числе иммуногистохимическими) методами изучения не удалённых вен [2]. Вместе с тем, существует настоятельная необходимость оптимизации ЭВЛК при ВРВ, поскольку после лазерной и радиочастотной абляции у части больных потребовалось проведение повторной операции в связи с реканализацией вены [16].

Целью работы была оценка эффективности изолированной ЭВЛК и ЭВЛК с кроссэктомией и/или склеротерапией у больных ВРВ и определение путей оптимизации такого лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Среди 263 больных ВРВ изолированная ЭВЛК (1-я группа) выполнена в 34,2% случаев, ЭВЛК с кроссэктомией (ЭВЛК+К, 2-я группа) и с кроссэктомией и химической склеротерапией (ЭВЛК+К+С, 4-я группа) – в 4,2%, ЭВЛК со склеротерапией без кроссэктомии (ЭВЛК+С, 3-я группа) – в 57,4%. ЭВЛК осуществляли с помощью аппарата «Фотоніка-Ліка-Хірург» (Украина) и с выполнением паравазальной «подушки» раствором Кляйна при помощи помпы для тумесцентной анестезии под ультразвуковым контролем. Средний возраст больных составил $50,6 \pm 0,55$ года, а соотно-

шение мужчин и женщин – 1:3. Соотношение С2, С3, С5, С6 и С4 классов ВРВ было 1:1:2:2:4. В 14,8% случаев больным в прошлом была выполнена флебэктомия, 16,4% перенесли флеботромбоз. В 76,4% случаев пациенты были прооперированы на большой подкожной вене, в 23,6% – на малой, приустьевое расширение констатировано в 17,1% наблюдений, неровный ход ствола – в 7,2% (табл. 1).

Во всех случаях использовали лазер с длиной волны 1470 нм, световод радиального типа применяли в 87,1% случаев, торцевого – в 12,9%. В первую очередь выбор световода радиального типа (к сожалению, более дорогостоящего) определялся просветом ствола вены и всегда был использован при диаметре целевого сосуда (DV) больше 10 мм. Параметры мощности лазерного облучения (CL) составили $11,9 \pm 0,17$ Вт, суммарной энергии (ΣE) – $1,5 \pm 0,02$ кДж, энергии на длину стрипинга (ESt) – $56,1 \pm 0,86$ Дж/см, на площадь интимы (EA) – $30,2 \pm 0,72$ Дж/см². Физические свойства лазерного излучения в отдельных группах больных представлены в табл. 1. Первая группа отличалась меньшей долей женщин, более частым флеботромбозом в анамнезе и применением световода радиального типа, 2-я группа – более высоким классом венозной недостаточности и частотой приустьевого расширения вены, 3-я группа – напротив, относительно редким приустьевым расширением вены, 4-я группа – меньшей мощностью лазерного излучения на площадь интимы по сравнению с 3-ей группой. В случаях варикозных притоков и перфорантных вен применяли минифлебэктомию и/или склеротерапию.

Склеротерапию проводили полидоканолом (препарат склеровейн) и тетрадецилсульфатом натрия (препарат фибровейн). Фоновая медикаментозная терапия на предоперационном этапе состояла из препаратов диосмина (детралекс, флебодия), геля лиотромба-1000, антиагрегантов (клопидогрель, листаб), ривароксабана, низкомолекулярных гепаринов (цибор, клексан), цикло-3-форта и лимфомиозота. После ЭВЛК продолжали использовать антиагреганты, а назначение антикоагулянтов (ривароксабана, гепаринов) осуществляли в течение двух недель, ориентируясь на предложенные нами параметры для ВРВ измененной шкалы J.A. Caprini [4]. При этом оценивали в 1 балл наличие отеков нижних конечностей, сопутствующих артериальной гипертензии (САД > 115 мм рт. ст.), сахарного диабета, ишемической болезни сердца и хронических заболеваний легких, индекс массы тела Кетле 25–30 кг/м², выполненную операцию на большой подкожной вене с неровным ходом ее ствола, в 2 балла – возраст пациентов 60–75 лет, индекс массы тела > 30 кг/м², указание на перенесенный ранее флеботромбоз, показатель фибриногенемии > 5 г/л, международное нормализованное отношение > 3 ед., в 3 балла – возраст > 75 лет, объемную вязкость крови > 3 мПа·с, международное нормализованное отношение > 3 ед. Антикоагулянты назначали лишь при высокой стратификации риска тромботических осложнений, суммарно равной ≥ 10 баллов.

Пациентам выполняли ультразвуковое исследование сосудов (аппараты «Aplia-XG-Toshiba», Япония и «Sono-Scape-S6», Китай). Используя био-

Таблица 1

Характеристика больных варикозным расширением вен

Показатель		Группа больных			
		1-я (n=90)	2-я (n=11)	3-я (n=151)	4-я (n=11)
Мужчины:женщины		1:2	1:3	1:4	1:4
Возраст больных, М±SE, годы		50,1±0,99	51,0±2,09	49,5±0,63	50,6±3,18
Класс С4-С6, %		75,6	100,0	70,9	90,9
Флеботромбоз в анамнезе, %		25,6	18,2	13,3	9,1
Малая:большая вена		1:4	1:3	1:3	1:5
Приустьевое расширение вены, %		23,3	81,8	13,9	36,4
Торцевой:радиальный тип световода		1:13	1:10	1:6	1:10
DV, мм	М±SE	6,4±0,20	7,4±0,51	6,1±0,15	8,3±0,37
CL, Вт		12,1±0,27	11,8±0,76	11,8±0,24	12,3±0,79
ΣE , кДж		1,6±0,04	1,7±0,12	1,5±0,03	1,6±0,15
ESt, Дж/см		55,7±1,37	54,8±6,61	56,8±1,17	52,3±2,48
EA, Дж/см ²		29,8±1,26	22,2±1,99	32,0±0,93	18,1±0,80

химический анализатор «Olympus-AU-640» (Япония), в сыворотке крови изучали показатели белково-липидных сурфактантов (поверхностно активных веществ): альбуминов, фибриногена, холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеинов-В. Межфазную тензиореометрию венозной крови проводили с использованием компьютерного прибора «PAT2-Sinterface» (Германия). Изучали поверхностные показатели вязкости (ПВ), упругости (ПУ), натяжения (ПН), релаксации и модуля вязкоэластичности, подсчитывали реологический индекс (РИ). Определение концентраций в сыворотке тромбосана-A2 (TxA2) и простаглицина (PgI2) проводили иммуноферментным методом (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «ProCon», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного и дисперсионного анализов (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-StatSoft», США). Оценивали средние значения (М), стандартные отклонения (SD) и ошибки (SE), параметрические коэффициенты корреляции Пирсона (r) и непараметрические Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна-Форсайта (BF) и Вилкоксона-Рао (WR), отличий Стьюдента (t) и Макнемара-Фишера (χ^2), а также достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Критериями эффективности лечения больных были степень уменьшения диаметра и уровень окклюзии вены спустя 2, 4 и 24 недели после ЭВЛК. Через 2 недели после ЭВЛК (1-й этап наблюдения) диаметр вены в среднем был уменьшен на $4,6 \pm 0,34\%$ от исходного, а спустя 4 недели – уже на $7,4 \pm 0,37\%$ ($t=17,18$, $p<0,001$). Если на 1-м этапе сегментарная окклюзия констатирована в 46,0% случаев, то суже-

ние просвета сосуда на 2-м этапе (спустя 4 недели после операции) имело место уже в 92,8% наблюдений, причем полная окклюзия констатирована из них в 46,7% случаев ($\chi^2=910,89$, $p<0,001$).

Как свидетельствуют данные многофакторного дисперсионного анализа Вилкоксона-Рао, характер лечения больных (ЭВЛК, ЭВЛК+К, ЭВЛК+С, ЭВЛК+К+С) оказывает существенное влияние на интегральные результаты оперативного вмешательства у больных ВРВ ($WR=7,83$, $p<0,001$). Результаты однофакторного дисперсионного анализа Брауна-Форсайта демонстрируют достоверное воздействие особенностей хирургических мероприятий на их эффективность через 1 месяц после ЭВЛК ($BF=9,77$, $p<0,001$), но не через 6 месяцев ($BF=2,89$, $p=0,091$). Параллельная кроссэктомия во 2-й и 4-й группах способствовала более значительному уменьшению диаметра целевой вены и на первом ($t=5,02$, $p<0,001$), и на втором ($t=4,24$, $p<0,001$) этапах наблюдения, тогда как дополнительно выполненная склеротерапия в 3-й и 4-й группах сопровождалась значительно большей степенью окклюзии сосуда ($\chi^2=79,17$, $p<0,001$) спустя 4 недели от момента операции (табл. 2).

По данным дисперсионного анализа Брауна-Форсайта, через 2 недели после ЭВЛК на ее эффективность оказывали влияние пол ($BF=17,38$, $p<0,001$) и возраст больных ($BF=4,26$, $p=0,040$), показатели систолического артериального давления (САД) ($BF=8,08$, $p=0,005$), периферического сосудистого сопротивления ($BF=8,50$, $p=0,004$), наличие флеботромбоза в прошлом ($BF=14,56$, $p<0,001$) и приустьевого расширения вены перед операцией ($BF=10,54$, $p=0,002$); спустя 4 недели – пол и возраст пациентов (соответственно $BF=5,94$, $p=0,003$ и $BF=6,52$, $p=0,002$), параметры САД ($BF=3,93$, $p=0,021$) и флеботромбоз в анамнезе ($BF=20,12$, $p<0,001$), а через 24 недели (3-й этап наблюдения) – только возраст больных ($BF=3,27$, $p=0,040$) и уровень САД ($BF=5,19$, $p=0,024$).

Таблица 2

Эффективность лечения больных ВРВ на разных этапах после операции

Характер лечения	Число больных	Степень уменьшения DV ($M \pm SE$, %)		Степень окклюзии через 4 недели (%)			
		1-й этап	2-й этап	сегментарная		полная	
				n	%	n	%
ЭВЛК	90	$3,1 \pm 0,55$	$5,1 \pm 0,61$	74	82,2	8	8,9
ЭВЛК+К	11	$9,6 \pm 3,09$	$11,6 \pm 2,87$	8	72,7	1	9,1
ЭВЛК+С	151	$4,7 \pm 0,38$	$8,1 \pm 0,44$	150	99,3	95	62,9
ЭВЛК+К+С	11	$10,2 \pm 1,03$	$13,5 \pm 0,61$	11	100,0	10	90,9

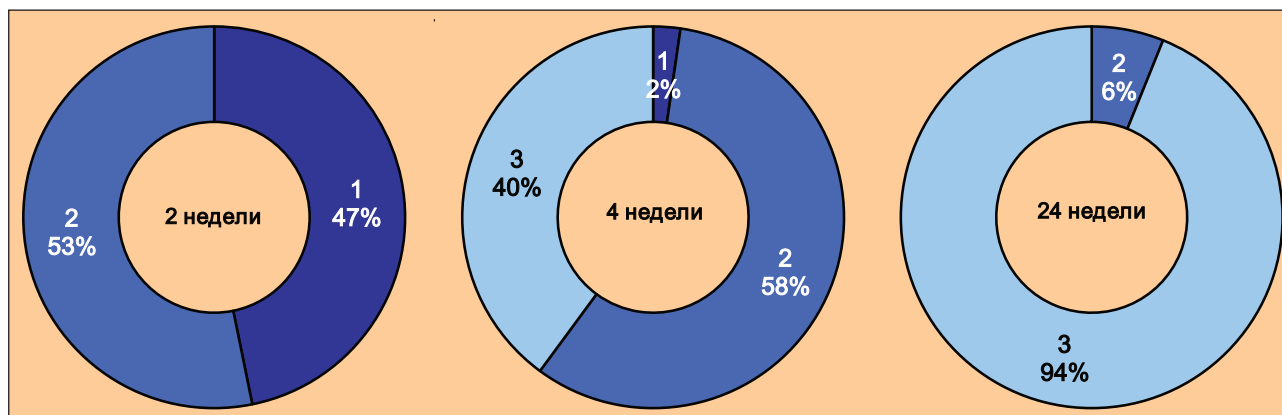


Рис. 1. Частота распределения всех больных ВРВ по эффективности лечения в разные сроки после ЭВЛК.

Эффективность (здесь и на рис. 2): 1 – минимальная, 2 – умеренная, 3 – высокая

Спустя месяц после оперативного вмешательства среди мужчин минимальное улучшение, улучшение и значительное улучшение соответственно констатированы в 3,1%, 75,0% и 21,9% случаев, тогда как среди женщин показатели были лучше, составляя 2,0%, 51,8% и 46,2% соответственно ($\chi^2=23,78$, $p<0,001$). Распределение больных по эффективности лечения в динамике представлено на рис. 1.

Непараметрический корреляционный анализ Кендалла выявил отрицательные соотношения эффективности ЭВЛК с возрастом больных и показателем САД на 1-ом (соответственно $\tau=-0,174$, $p<0,001$ и $\tau=-0,089$, $p=0,032$), 2-ом ($\tau=-0,132$, $p=0,002$ и $\tau=-0,105$, $p=0,011$) и 3-ем ($\tau=-0,150$, $p<0,001$ и $\tau=-0,091$, $p=0,027$) этапах наблюдения. С учетом статистической обработки данных исследования сделаны следующие заключения, имеющие практическую направленность: негативными факторами в отношении результатов ЭВЛК является возраст больных старше 60 лет и уровень САД свыше 120 мм рт. ст. ($>M+SD$).

Необходимо отметить, что выявлены негативные дисперсионные связи Брауна-Форсайта ($BF=3,23$, $p=0,044$) и корреляционные Кендалла ($\tau=-0,324$, $p<0,001$) результатов ЭВЛК спустя месяц после оперативного вмешательства с исходным классом ВРВ, хотя к 24 неделям наблюдения такая зависимость исчезала. Подчеркнем, что достоверного влияния выполненных склеротерапии и кроссектомии на этот фактор найдено не было.

Во всех сроках наблюдения больных после оперативного вмешательства фактором риска неблагоприятных результатов лечебных мероприятий был коморбидный гонартроз (соответственно на 1-ом, 2-ом и 3-ем этапах $BF=6,81$, $p=0,010$; $BF=9,64$, $p<0,001$ и $BF=8,37$, $p=0,004$). Кроме того, через 2 и 4 недели на результаты лечения влияла сопутствующая

эссенциальная артериальная гипертензия (соответственно $BF=5,60$, $p=0,019$ и $BF=4,14$, $p=0,017$), но к 24-ой неделе такая негативная связь исчезала.

Как показал анализ Брауна-Форсайта, в течение первых 2 недель после ЭВЛК влияние на результаты лечения белково-липидных сурфактантов, исходных показателей эндотелиальной функции сосудов (TxA2, PgI2) и адсорбционно-реологических физико-химических свойств венозной крови отсутствовало, а на 4-ой неделе уже отмечена связь с показателями ПВ ($BF=3,58$, $p=0,042$) и РИ ($BF=4,65$, $p=0,034$), тогда как спустя полгода – со значениями тромбосан- и простациклинемии (соответственно $BF=4,27$, $p=0,042$ и $BF=15,20$, $p<0,001$).

Отмечены и близкие корреляционные связи Пирсона. Так, на 2-ом этапе наблюдения найдено обратное соотношение эффективности лечения с показателем ПВ ($r=-0,366$, $p=0,039$), а на 3-ем этапе – разнонаправленное с параметрами эндотелиальной функции сосудов: прямая связь с вазодилататором PgI2 ($r=+0,413$, $p=0,019$) и негативная – с TxA2 ($r=-0,356$, $p=0,045$). С учетом представленных результатов сделано следующее заключение: позитивным прогностическим критерием эффективности ЭВЛК при ВРВ через месяц после операции является исходный показатель ПВ <10 мН/м ($<M-SD$ больных), а спустя 6 месяцев – TxA2 <15 нг/мл и PgI2 >45 нг/мл (соответственно $<M-SD$ и $>M+SD$).

Подчеркнем, что эндотелиальная дисфункция сосудов является одним из составляющих компонентов патогенетических построений ВРВ и может быть предиктором у таких больных распространения тромботического процесса на глубокие вены [12]. В последние годы параллельно изучаются физико-химические свойства венозной сосудистой стенки [14], упругость которой связана с ПН крови, а последний показатель коррелирует с ПВ и ПУ [3].

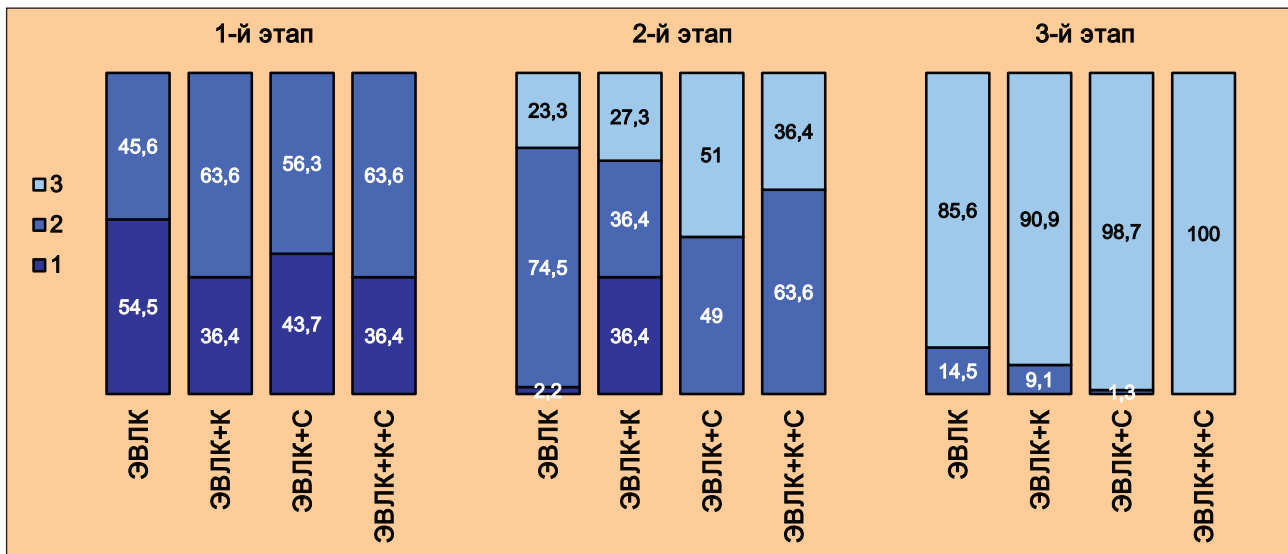


Рис. 2. Распределение больных по эффективности лечения разных групп больных ВРВ.

Нами установлено, что от метода ЭВЛК зависят результаты дальнейших лечебных мероприятий через 4 и 24 недели (соответственно $BF=9,77$, $p<0,001$ и $BF=3,29$, $p=0,047$). По мере увеличения сроков наблюдения больных после ЭВЛК возрастает эффективность лечения, и к 6 месяцам в 93,9% случаев констатируется «значительное улучшение».

Наряду с ЭВЛК широко дополнительно используется жидкостная, или пенная склеротерапия, которая сама дает хорошие результаты у 85% от числа пролеченных больных [10] и достоверно повышает эффективность ЭВЛК [6]. Существует даже мнение, что пенная склеротерапия по своей эффективности либо равна, либо превосходит ЭВЛК, но отличается большей рентабельностью [7]. Считается, что и кроссэктомия потенцирует действие ЭВЛК [5]. По нашим данным, наибольшую значимость имеет параллельная склеротерапия (рис. 2), которая существенно усиливает результаты ЭВЛК через 4 и 24 недели наблюдения, о чем свидетельствуют анализы Макнемара-Фишера (соответственно $\chi^2=36,84$, $p<0,001$ и $\chi^2=17,36$, $p<0,001$) и Брауна-Форсайта ($BF=9,99$, $p<0,001$ и $BF=3,78$, $p=0,046$).

В 3,1% случаев после ЭВЛК отмечены те или иные осложнения. Так, в трех случаях (все после проведенной изолированной ЭВЛК) имели место парастезии, еще в трех – развитие флебита и в одном – тромбоз глубоких вен (этим больным выполнена кроссэктомия без склеротерапии).

Выявлены определенные дисперсионно-корреляционные связи общей эффективности лечения с фоновым использованием некоторых групп медикаментозных препаратов. Установлено пози-

тивное влияние на 1-ом этапе наблюдения ривароксабана ($BF=12,07$, $p=0,001$; $\tau=+0,210$, $p<0,001$), низкомолекулярных гепаринов ($BF=21,46$, $p<0,001$; $\tau=+0,276$, $p<0,001$) и цикло-3-форта ($BF=4,93$, $p=0,027$; $\tau=+0,234$, $p<0,001$), на 2-ом этапе – уже только ривароксабана ($BF=8,68$, $p<0,001$; $\tau=+0,244$, $p<0,001$) и гепаринов ($BF=14,85$, $p<0,001$; $\tau=+0,348$, $p<0,001$), а на 3-ем (через полгода) – лишь первого препарата ($BF=4,49$, $p=0,034$; $\tau=+0,086$, $p=0,038$). По нашему мнению, у больных с выполненной склеротерапией спустя 4 недели после ЭВЛК от применения ривароксабана можно отказаться, поскольку в таких случаях уже отсутствуют достоверные дисперсионно-корреляционные связи эффективности лечебных мероприятий с использованием данного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное улучшение через месяц после ЭВЛК при ВРВ отмечено в 39,9% случаев, а спустя полгода – в 93,9%, при этом факторами риска более низкой эффективности операции определены мужской пол и пожилой возраст больных, высокое артериальное давление и наличие коморбидного гонартроза, причем в течение первых 4 недель от времени оперативного вмешательства результаты лечения тесно связаны с изменениями исходных поверхностных адсорбционно-реологических вязких свойств венозной крови, тогда как в последующем результаты зависят от состояния эндотелиальной функции сосудов (показатели ПВ, ТхА2, Pgl2 могут обладать прогностической значимостью), а наилучший эффект достигается после проведения совместной с ЭВЛК склеротерапии и применения ривароксабана, в течение первых двух недель – низкомолекулярных гепаринов и цикло-3-

форта. Параллельная кроссэктомия способствует более значительному уменьшению диаметра целевой вены и на первом и на втором этапах наблюдения, тогда как дополнительно выполненная скле-

ротерапия в группах ЭВЛК+С и ЭВЛК+К+С сопровождается значительно большей степенью окклюзии сосуда спустя 4 недели от момента операции.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Amann-Vesti B., Meier T. New therapies for varicose veins. *Praxis*. 2016. 105(14). 801-10.
2. Araujo W. J., Timi J. R., Erzinger F. L., Caron F. C., Cambruzzi A. K. Development of an ex vivo model of endovenous laser ablation of the great saphenous vein in a pilot study. *Acta Cir Bras*. 2016. 31(3). P. 161-7.
3. Balocco S., Basset O., Courbebaisse G., Boni E. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational model and Doppler ultrasound. *Phys Med Biol*. 2010. 55(12). P. 3557-75.
4. Caprini JA. Individual risk assessment is the best strategy for thromboembolic prophylaxis. *Dis Mon*. 2010. 56(10). P. 552-9.
5. Flessenkämper I. H., Stenger D., Hartmann M., Hartmann K., Roll S. Two-year results of a prospective randomised controlled multicenter trial to compare open operative therapy vs. endoluminal venous laser therapy with and without high ligation for the therapy of varicose greater saphenous veins. *Zentralbl Chir*. 2015. 140(1). 27-34.
6. Leung C. C., Carradice D., Wallace T., Chetter I. C. Endovenous laser ablation versus mechanochemical ablation with ClariVein(®) in the management of superficial venous insufficiency (LAMA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016. 17(1). P. 421-31.
7. Meissner M. H. What is effective care for varicose veins? *Phlebology*. 2016. 31(1). 80-7.
8. Osmanov R. R. A middle-term results of endovenous laser ablation for varicose disease of the lower extremities. *Klin Khir*. 2016. 2. P. 48-51.
9. Meissner M. H. What is effective care for varicose veins? *Phlebology*. 2016. 31(1). 80-7.
10. Osmanov R. R. A middle-term results of endovenous laser ablation for varicose disease of the lower extremities. *Klin Khir*. 2016. 2. P. 48-51.
11. Schuller-Petrovic S. Endovenous ablation of saphenous vein varicosis. *Wien Med Wochenschr*. 2016. 166(9-10). P. 297-301.
12. Stiegler H. Vascular ultrasonography. *Internist*. 2012. 53(3). P. 298-308.
13. Tezuka M., Kanaoka Y., Ohki T. Endovenous laser treatment for varicose veins. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2015. 116(3). P. 155-60.
14. Tong J., Sommer G., Regitnig P., Holzapfel G. A. Dissection properties and mechanical strength of tissue components in human carotid bifurcations. *Ann Biomed Eng*. 2011. 39(6). P. 1703-19.
15. Uthoff H., Spinedi L., Lattmann T., Broz P., Staub D. Well-Tried and New Ones – update varicose vein treatment 2016. *Praxis*. 2016. 105(14). P. 813-9.
16. Van der Velden S. K., Lawaetz M., De Maeseneer M. G., Hollestein L., Nijsten T., van den Bos R. R. Predictors of recanalization of the great saphenous vein in randomized controlled trials 1 year after endovenous thermal ablation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016. 52(2). P. 234-41.

REFERENCES

1. Amann-Vesti B., Meier T. (2016). New therapies for varicose veins. *Praxis*, 105(14), 801-10.
2. Araujo W. J., Timi J. R., Erzinger F. L., Caron F. C., Cambruzzi A. K. (2016). Development of an ex vivo model of endovenous laser ablation of the great saphenous vein in a pilot study. *Acta Cir Bras.*, 31(3), 161-7.
3. Balocco S., Basset O., Courbebaisse G., Boni E. (2010). Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational model and Doppler ultrasound. *Phys Med Biol.*, 55(12), 3557-75.
4. Caprini JA. (2010). Individual risk assessment is the best strategy for thromboembolic prophylaxis. *Dis Mon.*, 56(10), P. 552-9.
5. Flessenkämper I. H., Stenger D., Hartmann M., Hartmann K., Roll S. (2015). Two-year results of a prospective randomised controlled multicenter trial to compare open operative therapy vs. endoluminal venous laser therapy with and without high ligation for the therapy of varicose greater saphenous veins. *Zentralbl Chir.*, 140(1), 27-34.
6. Leung C. C., Carradice D., Wallace T., Chetter I. C. (2016). Endovenous laser ablation versus mechanochemical ablation with ClariVein(®) in the management of superficial venous insufficiency (LAMA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 17(1), 421-31.
7. Meissner M. H. (2016). What is effective care for varicose veins? *Phlebology*, 31(1), 80-7.
8. Osmanov R. R. (2016). A middle-term results of endovenous laser ablation for varicose disease of the lower extremities. *Klin Khir.*, 2, 48-51.
9. Pavlović M. D. (2016). Drug treatment of chronic venous disease. *Wien Med Wochenschr*, 166(9-10), 312-9.
10. Radhakrishnan N., Jayakrishnan R., Deepu G. (2015). Microfoam sclerotherapy for varicose veins: a retrospective analysis of a modified technique. *Indian J Surg.*, 77(12), 816-21.
11. Schuller-Petrovic S. (2016). Endovenous ablation of saphenous vein varicosis. *Wien Med Wochenschr.*, 166(9-10), 297-301.
12. Stiegler H. (2012). Vascular ultrasonography. *Internist*, 53(3), 298-308.
13. Tezuka M., Kanaoka Y., Ohki T. (2015). Endovenous laser treatment for varicose veins. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.*, 116(3), 155-60.
14. Tong J., Sommer G., Regitnig P., Holzapfel G. A. (2011). Dissection properties and mechanical strength of tissue components in human carotid bifurcations. *Ann Biomed Eng.*, 39(6), 1703-19.
15. Uthoff H., Spinedi L., Lattmann T., Broz P., Staub D. (2016). Well-Tried and New Ones – update varicose vein treatment 2016. *Praxis*, 105(14), 813-9.
16. Van der Velden S. K., Lawaetz M., De Maeseneer M. G., Hollestein L., Nijsten T., van den Bos R. R. (2016). Predictors of recanalization of the great saphenous vein in randomized controlled trials 1 year after endovenous thermal ablation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 52(2), 234-41.

*Резюме***ЕФЕКТИВНІСТЬ І ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ ЗА ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК****Г.Є. Самойленко, О.В. Синяченко, Ю.О. Синяченко, Р.В. Пилипенко**

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Мета роботи – оцінити ефективність ендоваскулярної лазерної коагуляції (ЕВЛК) за варикозного розширення вен нижніх кінцівок і визначити шляхи оптимізації такого лікування.

Матеріал і методи. Серед 263 хворих ізольовану ЕВЛК виконано в 33,8% випадків, із кросектомією та хімічною склеротерапією склеровейном або фібровейном – у 8,0%, зі склеротерапією без кросектомії – у 58,2%. ЕВЛК здійснювали за допомогою апарата «Фотоніка-Ліка-Хірург» (Україна).

Результати. Значне поліпшення за місяць після ЕВЛК відзначено у 39,9% випадків, а через півроку – у 93,9%, причому чинниками ризику нижчої ефективності операції були чоловіча стать і літній вік хворих, високий артеріальний тиск, звуження стегнових артерій і наявність коморбідного гонартрозу, а впродовж перших 4 тижнів від часу оперативного втручання результати лікування було тісно пов'язано зі змінами початкових поверхневих в'язких адсорбційно-реологічних властивостей венозної крові, тоді як у подальшому вони залежали від стану ендотеліальної функції судин (показники поверхневої в'язкості, тромбоксану-A2 та простагліцину можуть мати прогностичну значущість), а найліпший ефект досягався після проведення спільної з ЕВЛК склеротерапії та застосування рівароксabanу, впродовж перших двох тижнів – низькомолекулярних гепаринів і цикло-3-форту.

Ключові слова: вени, варикоз, лікування, лазерна ендоваскулярна коагуляція.

*Summary***ENDOVASCULAR LASER COAGULATION OF THE LOWER LIMBS VARICOSE VEINS: EFFECTIVENESS AND OPTIMIZATION****G.Ye. Samoilenko, O.V. Syniachenko, Yu.O. Syniachenko, R.V. Pylypenko**

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

The purpose of the work is to assess the efficiency of endovascular laser coagulation (EVLC) of varicose vein disease of lower limb and to define the ways of optimization of such treatment.

Material and methods. Out of 263 patients isolated EVLC was performed in 33.8% of the cases, with crossectomy and chemical sclerotherapy by sclerovein or fibro-vein – in 8.0%, with sclerotherapy without crossectomy – in 58.2%. EVLC was carried out by means of the device "Fotonika-Lika-Surgeon" (Ukraine).

Results. In a month, a considerable improvement was noted in 39.9% of patients after EVLC, and later in a half a year – at 93.9%, at the same time the risk factors of the lower efficiency of the operation were the male and advanced age of the patients, high arterial blood pressure, the narrowing of the femoral arteries and the presence of comorbide gonarthrosis, within the first 4 weeks from the time of the operation the results of the treatment were closely connected with the changes of initial superficial adsorptive and rheological viscose properties of venous blood, whereas later on they depend on the condition of endothelial function of the vessels (the indicators of superficial viscosity, thromboxane-A2 and prostacyclin can have the predictive value), and the best effect is reached after holding of sclerotherapy conjoint with EVLC and the prescription of rivaroxaban within the first two weeks, besides, low-molecular heparins and cyclo-3-fort.

Keywords: veins, varicosity, treatment, endovascular laser coagulation.

Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 11.07.2018 р.

Т.В. Черний

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами

Резюме

В данной статье представлены результаты одного из фрагментов научного исследования: «Гипертоническая и негипертоническая (атеросклеротическая) дисциркуляторная энцефалопатия у государственных служащих – патогенетические механизмы возникновения, интегральные диагностические критерии, индивидуализированная коррекция медикаментозной терапии». **Целью** данного исследования была разработка метода целенаправленной медикаментозной коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга.

Материал и методы. Представлены данные общеклинического обследования 88 человек с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией – ДЭ 2-й степени). Первая группа – 28 пациентов с ДЭ без сопутствующей гипертензии, вторая – 39 человек с гипертензивной ДЭ (ГДЭ), третья – 21 больной с ГДЭ и инсультом в анамнезе (ГДЭ+Инс). Диагноз был подтвержден данными общеклинического, клиничко-неврологического, лабораторного, инструментального обследования, нейропсихологического тестирования (MMSE, DASS-21). Дополнительно к протоколу больные с ДЭ всех исследуемых групп получали комплекс препаратов, направленных на коррекцию нейромедиаторного обмена: утром 1 мл (15 мг) раствора ипидакрина гидрохлорида моногидрата (параплексин) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней. Через 1-2 часа после введения ипидакрина вводили последовательно по 4 мл (1000 мг) раствора холина альфосцерата и по 4 мл (1000 мг) раствора цитиколина внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Результаты. Дополнение протокола лечения больных с ДЭ во всех исследуемых группах комплексом препаратов, направленных на устранение холинергической недостаточности, приводило к коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. Значимые проявления восстановления когнитивной функции (по шкале MMSE) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно со снижением импульсивности за счет повышения уровня внимания. Достоверные проявления снижения уровня тревожно-депрессивных нарушений (по шкале DASS-21) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно с уменьшением тревоги за счет восстановления нейрогуморального баланса: ГАМК-ергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, шкала MMSE, шкала DASS-21, медикаментозная коррекция.

ВВЕДЕНИЕ

В XX столетии произошла эволюция концепции механизмов повреждения ишемизированной ткани мозга и взглядов на лечение острого ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и постгипоксической (постаноксической) энцефалопатии [1].

Развивающаяся ишемия мозга запускает ряд патофизиологических механизмов: 1) ослабление нейропластичности, нейрогенеза, ангиогенеза, аксонального спраутинга и синаптогенеза; 2) недостаточную стимуляцию нейротрофических факторов, в частности BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor); 3) потерю межнейрональных синаптических

ких связей между долями и полушариями головного мозга; 4) дишиз [2, 3]. Доказано, что причиной уменьшения умственных способностей человека с возрастом является не отмирание нервных клеток, а истощение дендритов, которые теряют способность к проводимости, если их постоянно не стимулировать [4]. Особую роль в модуляции нейропластических процессов играет нейротрофический фактор мозга (BDNF), основная функция которого заключается в поддержке выживания нейронов, их роста и формирования новых синапсов. В головном мозге он активен в гиппокампе, коре и в переднем мозге — областях, отвечающих за обучение и память [5]. Длительное повышение синаптической активности после краткой интенсивной стимуляции (Long-Term Potentiation) свидетельствует, что синаптическая стабильность как форма нейропластичности является ключевой для поддержания когнитивных процессов.

Имеются доказательства существования нейропластичности — совокупности различных процессов ремоделирования нейроноглияльного комплекса, направленных на реорганизацию функционирования нейрональных сетей и производство новых нейронов в любом возрасте. Организм человека располагает миллионами неиспользуемых стволовых клеток в мозге. Это механизм адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [7].

Нейрогенез происходит в субвентрикулярной и субгранулярной зонах (части зубчатой извилины гиппокампа) обонятельной луковицы и даже в неокортексе. Стимуляторами нейрогенеза во взрослом мозге являются повышенная физическая активность, гипоксия, стресс, ишемия мозга, травма, начальные стадии нейродегенеративной патологии, эндогенные психические расстройства. На нейрогенез возможно влиять фармакологическими средствами или трансплантационными методами [8].

В формировании механизмов памяти при образовании патологических детерминантных систем мозга задействованы различные нейронные сети, связанные с нейронами глияльные клетки и все быстро- и медленнодействующие гуморальные регуляторы мозга — от простых нейромедиаторных систем до систем иммунитета [9].

Механизмы старения мозга в большой степени определяются изменениями нейротрансмиттерных систем [10]. Возрастные нарушения нейромедиаторного обмена не являются тотальными и однонаправленными, а возникают только в определенных звеньях медиаторных систем, выражены в различной степени и имеют полимодальные

механизмы [11]. Выяснение особенностей возрастных изменений нейромедиаторных систем является необходимым инструментом исследования фундаментальных механизмов возрастных изменений мозга и разработки путей фармакологической регуляции нарушенных функциональных взаимосвязей нейромедиаторных процессов [12].

В настоящее время появилось большое количество данных о роли нейротрансмиттеров как в регуляции физиологического старения, так и в формировании хронической ишемии мозга [11]. Перспективное направление метаболической защиты мозга от ишемии — непосредственное воздействие на системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, нормализация соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [13].

Доказано, что в основе когнитивных нарушений при церебральной недостаточности лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетилхолина, потерей холинергических нейронов. Оценка значимости холинергических механизмов для когнитивных способностей человека связана с анализом архитектуры проекционных путей, рецепторов и синапсов, в которых медиатором является ацетилхолин [14]. Холинергические волокна направляются во все слои коры головного мозга, но самая высокая плотность холинергических волокон обнаружена в первом и втором слоях коры, а также в верхней части третьего слоя. При этом мускариновые рецепторы обеспечивают растормаживание пирамидного слоя коры и усиливают обмен информации между слоями коры [15].

Ключевую роль в обеспечении памяти и познания играет гиппокамп, в котором выявлены содержащие ацетилхолинэстеразу афферентные терминали и разного типа специфические рецепторы (М- и Н-холинорецепторы) при низкой плотности собственно холинергических нейронов [8]. Холинергические нейроны участвуют также во внутристриатных интеграционных процессах и реализации психомоторных функций ядра. Афферентные холинергические нейроны полосатого тела осуществляют фильтрацию сенсорной афферентации к коре, играя исключительную роль в процессах внимания [7, 8].

Известны два класса медикаментозных препаратов, направленных на преодоление холинергической недостаточности: 1) предшественники холина: холина альфосцерат (α -GPC) и цитидин-5-дифосфохолин натрия; 2) ингибиторы ацетилхолинэстеразы: ипидакрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и др. [1].

При ишемии мозга наиболее страдают холинергические сети, которые являются, во-первых, связующим звеном между остальными нейрональными ассоциациями, во-вторых, главным резервуаром для развития адаптивной нейропластичности. В связи с этим применение холинергических препаратов, особенно ингибиторов ацетилхолинэстеразы, является одним из важных стратегических направлений в комбинированной терапии ишемии мозга [16].

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) — органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов — биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме [17], является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипидов всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны, повышает активность восходящей ретикулярной формации, улучшает выработку допамина в головном мозге, восстанавливает баланс допаминергических и холинергических нейронов, улучшает кровообращение в области ствола мозга и процессы утилизации кислорода и глюкозы в тканях головного мозга [19].

Холина альфосцерат (L-альфа глицерилфосфорилхолин- α -GPC) — холиномиметик с преимущественным влиянием на ЦНС, в состав входит 40,5% метаболически защищенного холина [20]. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге.

Анализируя механизмы нейропротективного эффекта предшественников холина при острой церебральной ишемии, авторы указывают на преимущественные эффекты цитиколина (прямая репарация нейрональных мембран, уменьшение дегенерации свободных жирных кислот) и на преимущественные эффекты холина альфосцерата (повышение продукции ацетилхолина, выделение ацетилхолина из терминалей в ответ на введение препарата — дозозависимый эффект) [21-27].

Ипидакрин (параплексин) — полиметиленовое производное 4-аминопиридина — представитель антихолинэстеразных препаратов, который оказывает как периферические, так и центральные эффекты. В основе сочетанного действия ипидакрин лежит комбинация двух молекулярных механизмов: 1) блокада калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток; 2) обратимое ингибирование холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы) в синапсах.

Таким образом, ипидакрин обладает комплексным синаптическим холинергическим действием, а

именно: 1) активирует пресинаптическое звено; 2) увеличивает выброс медиатора в синаптическую щель; 3) уменьшает разрушение медиатора под действием ацетилхолинэстеразы; 4) снижает активность бутирилхолинэстеразы; 5) повышает активность постсинаптических рецепторных структур, то есть действует на все звенья проведения возбуждения [28].

Сопоставляя действие ипидакрин и холина альфосцерата, исследователи считают их синергистами, препаратами, способствующими ускорению выхода из комы и последующему восстановлению психической деятельности больных [20, 29]. Ипидакрин эффективен на разных стадиях восстановления сознания после комы, при корсаковском синдроме, при дисмнестических синдромах, при нарушениях познавательной деятельности, праксиса и речи, при астеническом синдроме, при эмоционально-личностных нарушениях [30, 31]. Эти свойства ипидакрин связаны со способностью стимулировать адаптивную нейропластичность, оказывая модулирующее воздействие на диализ и нейропротективное действие по отношению к холинергическим нейронам, что связано с его способностью блокировать калиевую проницаемость мембраны и временно ингибировать холинэстеразу. Этот механизм предупреждает нейродегенеративный процесс, вызванный «глутаматергической эксайтоксичностью» во время оксидантного стресса любого генеза, стимулирует невральную проводимость, повышая интенсивность сенсорной импульсации в ЦНС, что позволяет дополнительно активизировать афферентные системы, участвующие в формировании нейропластического профиля, увеличивает содержание BDNF в сыворотке крови [7, 8, 29, 31].

Полученные нами данные исследования ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) свидетельствуют о серьезной дисфункции этих систем: значительном повышении нейроглиальной, глутаматергической и адренергической активности при параллельном снижении холинергической и дофаминергической активности [32]. Выраженные изменения изучаемых ЭЭГ-показателей сочетались со значимым снижением уровня памяти (шкала MMSE) из-за модально-неспецифических мнестических нарушений кратковременной памяти, что свидетельствует о поражении срединных неспецифических структур мозга на уровне нижних отделов ствола мозга (I функционального блока мозга по А.Р. Лурия) [32].

Таким образом, в комплексной интенсивной терапии ХИМ, обусловленной атеросклерозом,

гипертонической болезнью, перенесенным мозговым инсультом, актуальными остаются вопросы сочетанного применения нейрометаболических препаратов, направленных на устранение холинергической и дофаминергической недостаточности, определения сроков лечения, выбора оптимальной дозы и критериев эффективности, определенных с помощью нейропсихологического тестирования и метода интегрального количественного анализа ЭЭГ- паттернов с изучением реактивности мозга [32].

Цель работы — разработка метода целенаправленной медикаментозной коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-неврологическое обследование пациентов в рамках научного исследования: «Гипертоническая и негипертоническая (атеросклеротическая) дисциркуляторная энцефалопатия у государственных служащих - патогенетические механизмы возникновения, интегральные диагностические критерии, индивидуализированная коррекция медикаментозной терапии». В период с 2014 по 2017 гг. комплексно обследованы в динамике 88 человек в возрасте от 40 до 68 лет. Пациенты были разделены на три группы, статистически сопоставимые по основному заболеванию (дисциркуляторная энцефалопатия — ДЭ 2-й степени), полу и возрасту. Первую группу составили 28 пациентов с ДЭ без сопутствующей гипертензии, вторую — 39 больных с гипертонической ДЭ (ГДЭ), третью — 21 пациент с ДЭ и инсультом в анамнезе (ДЭ+Инс). У 11 больных это был ишемический инсульт, который развился преимущественно на фоне артериальной гипертензии, у 10 — преимущественно на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. Среди обследованных было 29 мужчин и 59 женщин. Контрольная группа состояла из 20 здоровых добровольцев — 7 мужчин и 13 женщин (табл. 1).

Клиническую форму хронического ишемического цереброваскулярного заболевания диагностировали на основе критериев классификации Института неврологии АМН СССР, предложенной Е.В. Шмидтом и Г.А. Максудовым. Использовали термин «хроническая ишемия мозга», предложенный Международной классификацией болезней Десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10) вместо применяемого ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия» [34].

Диагноз артериальной гипертензии (АГ), ее степень и стадию устанавливали согласно действующим

рекомендациям [34, 35]. Для установления стадии АГ применяли классификацию по поражению органов-мишеней.

Диагноз был подтвержден данными общеклинического, клинико-неврологического, лабораторного, инструментального обследования, нейропсихологического тестирования.

Клинико-лабораторное обследование включало общий анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмму. Клинико-инструментальные методы включали электрокардиографию, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Проводили дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга, с помощью которого выявляли стенозы и деформация сосудов головы и шеи, их гемодинамическую значимость, толщину и однородность комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических изменений.

Регистрацию биопотенциалов мозга выполняли с помощью компьютерного электроэнцефалографа серии TredexExpert [32]. Для анализа ЭЭГ использовано амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и результат непрерывного вейвлет преобразования [53].

Для оценки когнитивных функций пациентов использовали короткую шкалу оценки психического статуса MMSE — Mini-mental State Examination (определение ориентировки во времени и месте, состояния кратковременной, долговременной памяти, функции языка, гнозиса, праксиса) [36]. По данным MMSE 29-30 баллов оценивали как отсутствие нарушения когнитивных функций, 27-28 баллов — легкие когнитивные нарушения, 24-26 — умеренные когнитивные нарушения, 20-23 балла — начальная стадия деменции, <20 — выраженные стадии деменции. Тревогу и депрессию исследовали с помощью шкалы «депрессия, тревога, стресс» (Depression Anxiety Stress Scales — DASS-21) [36]. По результатам опроса определяли нормальное состояние, легкую, умеренную, сильную и очень сильную степени депрессии, тревоги и стресса. Исследования проводили в динамике лечения.

Критерии включения государственных служащих в исследование: оба пола, трудоспособный возраст, наличие ДЭ 2-й степени в возрасте от 40 до 68 лет, отсутствие гипертензии, наличие ГДЭ, перенесенный острый ишемический инсульт (ИИ) с подтверждением диагноза данными нейровизуализации и наличием неврологического дефицита (легкий моно- или гемипарез, вестибулярные расстройства, нарушение речи, оптические наруше-

ния, эмоционально-волевые и психорганические расстройства) на фоне артериальной гипертензии. По анамнестическим и клиническим данным больные были сопоставимы по возрасту и тяжести неврологического дефицита после перенесенного ИИ (от 5 до 9 баллов по шкале NIHSS, в среднем $7,2 \pm 0,15$ балла).

Критерии не включения пациентов в исследование: наличие тяжелой соматической патологии, клинически значимых сосудистых событий или черепно-мозговой травмы в анамнезе, геморрагического инсульта по данным нейровизуализации, тяжелых двигательных дефектов, некомпенсированного сахарного диабета, некомпенсированных заболеваний, злоупотребления алкоголем, наркотиками.

Всем больным была назначена патогенетическая терапия согласно с существующими протоколами [37-39].

Дополнительно к протоколу больные с ДЭ всех исследуемых групп получали комплекс препаратов, направленных на коррекцию нейромедиаторного обмена: утром 1 мл (15 мг) раствора ипидакрина гидрохлорида моногидрата (параплексин) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней. Через 1-2 часа после введения ипидакрина вводили последовательно по 4 мл (1000 мг) раствора холина альфосцерата и по 4 мл (1000 мг) раствора цитиколина внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней.

При назначении препаратов тщательно анализировали противопоказания к применению параплексина и возможные побочные эффекты (повышенная чувствительность к ипидакрину, эпилепсия, экстрапирамидные нарушения с гиперкинезами, стенокардия, выраженная брадикардия, бронхиальная астма, вестибулярные расстройства, механическая непроходимость кишечника и мочевыводящих путей, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения).

Как противопоказание к применению холина альфосцерата рассматривали известную гиперчувствительность к препарату, как возможные побочные эффекты — возникновение тошноты (которая, главным образом, является следствием вторичной допаминергической активации), очень редко — боли в животе и кратковременной спутанности сознания. В таких случаях необходимо уменьшить дозу препарата.

Как противопоказания к применению цитиколина и возможные побочные эффекты рассматри-

вали: повышенную чувствительность к компонентам препарата, повышенный тонус парасимпатической нервной системы, побочные реакции со стороны центральной и периферической нервной системы (сильная головная боль, вертиго, галлюцинации), со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тахикардия), со стороны дыхательной системы (одышка), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея), со стороны иммунной системы (аллергические реакции, в том числе сыпь, гиперемия, крапивница, пурпура, зуд, ангионевротический отек, анафилактический шок), общие реакции (озноб).

В процессе лечения ни у одного из пациентов не были отмечены симптомы передозировки холинергических препаратов [16, 17, 20]: бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревожность, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушение речи, сонливость, общая слабость.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ с использованием программного пакета Microsoft Excel. Математическую обработку выполняли с использованием стандартных статистических пакетов STATISTICA 6.0 [52].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам неврологического осмотра пациентов среди всех неврологических расстройств преобладали координаторные нарушения и пирамидная недостаточность — среди пациентов с ДЭ в 43,3% и 23,3% случаев, среди пациентов с ГДЭ в 33,3% и 11,1% случаев соответственно. У пациентов с ДЭ+Инс чаще выявляли когнитивные (76,2%) и эмоциональные (76,2%) расстройства.

По результатам оценки субъективной и объективной неврологической симптоматики у пациентов первой группы был установлен в 63,3% случаев цефалический, в 56,6% — вестибулярный, в 28,6% — церебростенический, в 26,6% — мнестический синдромы и в 23,3% случаев наблюдались тревожно-депрессивные расстройства.

Среди пациентов второй группы был установлен в 63,9% случаев цефалический, в 44,4% — вестибулярный, в 47,2% — церебростенический, в

17,9% — мнестический синдромы, в 22,2% случаев наблюдались тревожно-депрессивные расстройства и в 16,7% — пирамидная недостаточность.

Среди пациентов третьей группы, перенесших ИИ на фоне АГ, диагностированы вестибулоатактический (68,2%), цефалгический (72,7%), цереброспастический (90,5%), мнестический (81,8%) синдромы и тревожно-депрессивные расстройства (77,3%).

После проведения нейропсихологического теста по шкале MMSE в 46,6% случаев среди пациентов с ДЭ (1-я группа), в 53,8% — с ГДЭ (2-я группа) и в 52,4% — с ГДЭ+Инс (3-я группа) выявлены когнитивные нарушения (табл. 1).

Достоверную разницу баллов по шкале DASS-21 во всех исследуемых группах наблюдали для показателя тревоги ($p < 0,001$ по W-критерию Вилкоксона (W-W), $p < 0,05$ по критерию Крускало-Уоллиса (кКУ) и уровня депрессии ($p < 0,033$ W-W) (табл. 1). Максимальные субъективные показатели тревоги и депрессии были свойственны пациентам 2-й группы, с ГДЭ. К самооценке когнитивных способностей со стороны самого пациента следует относиться с учетом того, что когнитивные расстройства

часто сопровождаются снижением критики [40]. Превалирование тревожно-депрессивных нарушений (по шкале DASS-21) у пациентов 2-й (ГДЭ) и, в меньшей мере, 3-й (ГДЭ+Инс) групп связано с более выраженными нарушениями критики и с нарушениями памяти у пациентов 1-й группы (табл. 1).

Значимое снижение уровня памяти (шкала MMSE) у пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы было связано преимущественно с нарушениями самостоятельного воспроизведения информации, что проявлялось в оперативной деятельности и обучении, в то время как память о событиях жизни в основном оставалась сохранной. Такие модально-неспецифические мнестические нарушения с первичными расстройствами кратковременной памяти в сочетании с утомляемостью и эмоциональной неустойчивостью свидетельствуют о поражении срединных неспецифических структур мозга на уровне нижних отделов ствола мозга (I функционального блока мозга по А.Р. Лурия) [41].

После 4-5-недельного курса терапии с применением базисного лечения с использованием препаратов ипидакрина, холина альфосцерата, цити-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ДЭ 2-й степени в трех группах исследования

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего	Р (критерий χ^2)
	n; Me (±ДИ 95%)*				
Количество пациентов	28; 100%	39; 100%	21; 100%	88; 100%	
Мужчины	8; 28,6% (13,7-46,4)%*	13; 33,3% (19,6-48,7)%*	8; 38,1% (19-59,3)%*	29; 33% (23,6-43,1)%*	0,920
Женщины	20; 71,4% (53,6-86,3)%*	26; 66,7% (51,3-80,4)%*	13; 61,9% (40,7-81)%*	59; 67% (56,9-76,4)%*	0,920
Возраст, годы	59 (56-68)%*	61 (54-72)%*	58 (56-70)%*	58 (54-72)%*	0,920
По шкале MMSE	Количество баллов n; Me (±ДИ 95%)				
ориентация	10 (10-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0,217
память	3 (2-3)	3 (3-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,003
счетные операции	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0,897
суммарный показатель когнитивной продуктивности	28 (27-28)	28 (26-28)	28 (26-28)	28 (26-28)	0,597
По шкале DASS-21	Количество баллов n; Me (±ДИ 95%)				
уровень стресса	11 (10-15)	11 (9-14)	11 (9-15)	11 (9-14)	0,372
уровень тревоги	7 (7-8) ²	9 (8-10) ^{1 3}	8 (7-10) ²	8 (7-10)	0,001
уровень депрессии	8 (8-9) ^{2 3}	9 (8-10) ¹	9 (8-10) ¹	9 (8-10)	0,033

Примечание: * — определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественных сравнений долей; ^{1 2 3} — статистически значимые отличия (p<0,05) в группах 1, 2, 3 по критерию Крускало-Уоллиса.

Таблиця 2

**Динамика оценки когнитивных функций по шкале психического статуса MMSE
под влиянием комплексной терапии у больных с хронической ишемией мозга**

До лечения, n=88 (100%)								После лечения, n=52 (59,1%)															
Суммарный показатель когнитивной продуктивности		Ориентация		Память		Счетные операции		Суммарный показатель когнитивной продуктивности				Ориентация				Память				Счетные операции			
баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	χ^2 #	баллы	n; %*	χ^2 #	баллы	n; %*	χ^2 #	баллы	n; %*	χ^2 #	баллы	n; %*	χ^2 #	
29-30	5; 5,7 (1,8-11,4)%	10	62; 70,5 (60,5-79,5)%	3	71; 80,7 (71,8-88,2)%	5	0; 0 (0-2,2)%	29-30	29; 55,8 (37,1-69,2)%	p<0,001	10	30; 57,7 (42,1-73,7)%	p=0,275	3	42; 80,8 (66,2-91,6)%	p=0,816	5	6; 11,5 (3,1-23,3)%	-				
27-28	61; 69,3 (59,3-78,5)%	9	23; 26,1 (17,5-35,8)%	2	17; 19,3 (11,8-28,2)%	4	13; 14,8 (8,2-22,9)%	27-28	21; 40,4 (27,9-59,2)%	p=0,008	9	22; 42,3 (26,3-57,9)%	p=0,137	2	10; 19,2 (8,4-33,82)%	p=0,816	4	26; 50,0 (34-66)%	p<0,001				
24-26	12; 25 (16,6-34,5)%	8	3; 3,4 (0,7-8,2)%	1	0; 0 (0-2,2)%	3	69; 78,4 (69,3-86,3)%	24-26	2; 3,8 (0-12,5)%	p=0,011	8	0; 0 (0-5,2)%	p=0,634	1	0; 0 (0-5,2)%		3	20; 38,5 (23,8-55,1)%	p<0,001				
20-23	0; 0 (0-2,2)%	7	0; 0 (0-2,2)%			2	6; 6,8 (2,5-13,0)%	20-23	0; 0 (0-5,2)%		7	0; 0 (0-5,2)%					2	0; 0 (0-5,2)%	p=0,253				
<20	0; 0 (0-2,2)%	6	0; 0 (0-2,2)%			1	0; 0 (0-2,2)%	<20	0; 0 (0-5,2)%		6	0; 0 (0-5,2)%					1	0; 0 (0-5,2)%					
Me (±95%) = 28 (26-28)		Me (±95%) = 10 (9-10)		Me (±95%) = 3 (2-3)		Me (±95%) = 3 (3-3)		Me (±95%) = 29 (30-28)		p<0,01	Me (±95%) = 10 (9-10)		p=0,27	Me (±95%) = 3 (3-3)		p=0,816	Me (±95%) = 3 (3-4)		p<0,05				
Примечания: * - определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественных сравнений долей; # — отличия (p) показателя до и после проведенной базисной терапии по критерию χ^2 .																							

Таблиця 3

**Динамика оценки тревожно-депрессивных нарушений по шкале DASS-21
под влиянием комплексной терапии у больных с хронической ишемией мозга**

До лечения, n=88 (100%)						После лечения, n=52 (59,1%)											
Уровень депрессии		Уровень тревоги		Уровень стресса		Уровень депрессии				Уровень тревоги				Уровень стресса			
баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	χ^2 #		баллы	n; %*	χ^2 #		баллы	n; %*	χ^2 #	
0-9	69; 78,4 (69,3-86,3)%	0-7	15; 17 (10-25,6)%	0-14	84; 95,5 (90,1-98,8)%	0-9	48; 92,3 (80,6-98,3)%	$p=0,135$		0-7	33; 63,5 (47,7-78,6)%	$p<0,001$		0-14	51; 98,1 (89,5-100)%	$p=0,962$	
10-13	19; 21,6 (13,7-30,7)%	8-9	62; 70,5 (60,5-79,5)%	15-18	4; 4,5 (1,2-9,9)%	10-13	4; 7,8 (1,7-19,4)%	$p=0,135$		8-9	19; 36,5 (21,4-52,3)%	$p<0,001$		15-18	1; 1,9 (0-10,5)%	$p=0,962$	
14-20	0; 0 (0-2,2)%	10-14	11; 12,5 (6,5-20,2)%	19-25	0; 0 (0-2,2)%	14-20	0; 0 (0-5,2)%	$p=0,951$		10-14	0; 0 (0-5,2)%	$p=0,061$		19-25	0; 0 (0-5,2)%		
Me ($\pm 95\%$) = 9 (8-10)		Me ($\pm 95\%$) = 8 (7-10)		Me ($\pm 95\%$) = 11 (9-14)		Me ($\pm 95\%$) = 9 (8-9)		$P=0,135$		Me ($\pm 95\%$) = 8 (7-9)		$p=0,05$		Me ($\pm 95\%$) = 10 (9-14)		$p=0,962$	

Примечание: * - определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественных сравнений долей; # - отличия (p) показателя до и после проведенной базисной терапии по критерию χ^2 .

колина были зафиксированы следующие изменения нейropsychологических показателей по шкалам MMSE и DASS-21 (табл. 2 и 3).

Значимо ($p < 0,001$) увеличилась доля пациентов с отсутствием патологической когнитивной продуктивности (29-30 баллов по шкале MMSE) и уменьшились ($p < 0,01$) доли больных с легкими когнитивными нарушениями (от 28 до 24 баллов по шкале MMSE) (табл. 2). Прежде всего расширились возможности проведения более точных счетных операций: статистически возросло ($p < 0,01$) количество обследуемых, способных провести правильно 4 или 5 последовательных вычитаний, и снизилась ($p < 0,001$) доля тех пациентов, которые смогли провести правильно 3 и менее последовательных счетных операций. Можно предположить, что нарушения счетных операций, зафиксированные исходно, связаны не с органическими изменениями лобных долей мозга (первичная и вторичная «лобная акалькулия»), а зависят от поражения базальных и медиа-базальных отделов лобных долей мозга (лимбико-гиппокампальная система), что, как известно, приводит к значительным изменениям эмоциональной сферы поведения больного [42-44]. Дефекты данного вида интеллектуальной деятельности — счетных операций — у нашей категории больных возникают на основе импульсивности и проявляются в нарушении ориентировочной основы действия за счет снижения внимания. Ошибки у них возникают из-за ускорения протекания нервных и психических процессов вследствие дефектов тормозных процессов [45, 46] и/или холинергической дисрегуляции [47, 48].

Изменения после проведенной терапии, зарегистрированные с помощью самооценки по шкале DASS-21, были минимальными и проявлялись только в снижении уровня тревожности (табл. 3). Зафиксирован статистически значимый рост ($p < 0,001$) доли обследуемых без тревожности (0-7 баллов по DASS-21) при значимом снижении ($p < 0,001$) количества пациентов с легкими

тревожными нарушениями (8-9 баллов по DASS-21). Следует отметить, что после курса терапии не было зафиксировано ни одного пациента с умеренными тревожными изменениями (10-14 баллов по DASS-21), в то время как при первичном обследовании таких пациентов было более 12% (12,5% (6,5-20,2)%, табл. 3.). Такие изменения уровня тревоги следует связывать, вероятно, с восстановлением после проведенной терапии нейрогуморального баланса: ГАМК-ергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации [49-51].

ВЫВОДЫ

1. Дополнение протокола лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией во всех исследуемых группах комплексом препаратов, направленных на устранение холинергической недостаточности, назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (параплексин) в сочетании с применением предшественников холина приводило к коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга.
2. Статистически значимые проявления восстановления когнитивной функции (по шкале MMSE) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно со снижением импульсивности за счет повышения уровня внимания.
3. Статистически значимые проявления снижения уровня тревожно-депрессивных нарушений (по шкале DASS-21) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно с уменьшением тревоги за счет восстановления нейрогуморального баланса: ГАМК-ергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации.
4. Ключевые механизмы клинического эффекта, связаны, с одной стороны, с адекватной коррекцией холинергической недостаточности, а с другой — со стимуляцией адаптивной нейропластичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленичев И. Ф., Черный В. И. Нейропротекция и нейропластичность: монография. К. : Логос, 2015. 512 с.
2. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Бардаков С. Н. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного и спинного мозга. СПб., 2014. 128 с.
3. Черный В. И., Андропова М. А., Черный Т. В., Андропова И. А. Дослідження хронічної ішемії мозку за допомогою методу кількісної електроенцефалографії. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2016. Т. 4. №3. С. 43-49.
4. Харченко Е. П., Клименко М. Н. Пластичность мозга. *Химия и жизнь XXI век*. 2004. N 6. С. 26-33.
5. Szuhany Kristin L., Matteo Bugatti, Michael W. Otto. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*. 2014. Т. 60. С. 56-64.
6. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича. Москва, 2014. 85 с.
7. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Сыроежкин Ф. А. Современная концепция нейропластичности (теоре-

- тические аспекты и практическая значимость). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013. Т.113. №10. С.102-108.
8. Одинак М. М., Живолупов С. А., Паномарев В. В., Рашидов Н. А., Самарцев И. Н. Восстановление сознания как проявление нейропластичности. *Вопросы нейрохирургии*. 2014. №1. С. 33-41.
 9. Ашмарин И. П., Стукалов П. В. Нейрохимия. М.: Институт биомедицинской химии РАМН, 1996. 469 с.
 10. Скоромец А. А. Нейромедиаторы при старении головного мозга: ключ к пониманию нарушений памяти и внимания. М., 2005. 16 с.
 11. Маньковский Н. Б., Кузнецова С. М. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии им. Б. М. Маньковского*. 2013. №2. С. 5-13.
 12. Mattson M. P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci.*, 2008, 1144. P. 97-112.
 13. Mironova E. V., Evstratova A. A., Antonov S. M. A fluorescence vital assay for the recognition and quantification of excitotoxic cell death by necrosis and apoptosis using confocal microscopy on neurons in culture. *Journal of neuroscience methods*. 2007. Т. 163. No. 1. С. 1-8.
 14. Литвиненко И. В. Особенности формирования когнитивных нарушений при деменции. Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. Санкт-Петербург, 2008. № 6 (20). С 165-175.
 15. Литвиненко И. В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии. *Успехи геронтологии*. 2004. Вып. 13. С. 94-101.
 16. Экстрапирамидные расстройства / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 608.
 17. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem*. 2002. Vol. 80. P. 12-23.
 18. Choline R. I. Precursors in acute and subacute human Stroke: a meta-analysis. Abstracts of 27th International Stroke Conference.
 19. D'Orlando K. J., Sandage B. W. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *J. Neurol Res*. 1995. Vol. 17. P. 281-284.
 20. Одинак М. М., Вознюк И. А., Пирадов М. А., Румянцева С. А., Кузнецов А. Н., Янишевский С. Н., Голохвастов С. Ю., Цыган Н. В. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глицерина при острым ишемическом инсульте. *Анналы неврологии*. 2010. Т. 4. № 1. С. 20-27.
 21. Amenta F. Analisi comparativa della sicurezza/efficacia degli inibitori delle colinesterasi e del precursore colinergico colina al fosforato nelle demenze ad esordio nell'età adulta. *J. Gerontol.*, 2010. 58. 64-6820.
 22. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2001. 122. P. 2041-2055.
 23. Murray M. T., Pizzorno J. The Encyclopedia of Natural Medicine. Third Edition. Simon and Schuster. 2012. 12. 32 p.
 24. Saver J. L., UCLA Stroke Center and Department of Neurology, CA, USA, 2010.
 25. Di Perri R. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of a-glyceryl-phosphorylcholine vs Cytidine di-hosphocholine in patients with vascular dementia. *The Journal of International Medical Research*, 1991, 19 p.
 26. Weintraub S., Alissa H., Wicklund, David, Salmon P. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012. 2(4). a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a00617.
 27. Tayebati S. K., Nwankwo I. E., Amenta F. Intranasal drug delivery to the central nervous system: present status and future outlook. *Curr. Pharm.Des.* 2013. 19. 510-26.
 28. Бурчинский С. Г. Препарат Нейромидин (амиридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування. Ліки. 2002. № 5-6. С. 37-42.
 29. Живолупов С. А. Влияние Нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011. №4. С. 31-37.
 30. Доброхотова Т. А., Зайцев О. С., Гогитидзе Н. В. Применение нейромидина в лечении больных с черепно-мозговой травмой: методические рекомендации. Москва, 2005, 12 с.
 31. Федина А. И. Профилактика инсульта. *Неврологический вестник*. 2005. Т. XX-XVII. Вып. 1-2. С. 93-104.
 32. Черный Т. В., Андропова М. А., Черный В. И., Андропова И. А. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглюциальной активности у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского*. 2017. Т. 5. №1. С. 15-23.
 33. Евтушенко С. К. Дисциркуляторная энцефалопатия как анахронизм отечественной неврологии. *Международный неврологический журнал*. 2010. Т. 36. №6. С.22-31.
 34. ESH/ESC guide lines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J*. 2013. №34. P. 2159-2219.
 35. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html (дата звернення 23.04.2018)
 36. Шестопалова Л. Ф., Мищенко Т. С., Деревецкая В. Г. Особливості когнітивних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію різних стадій з фібриляцією передсердь. *Укр. вісник психоневрології*. 2005. Т. 13, Вип. 2(42). С. 78-80.
 37. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на дисциркуляторну енцефалопатію. Код МКХ-10. Додаток до наказу МОЗ №487 від 17-08-2007.
 38. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Оптимизация терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Український вісник психоневрології*. 2015. Том 23. Вип. 1(82). С.37-41.
 39. Мищенко Т. С. Дисциркуляторна яєнцефалопатія: устаревший термин или клиническая реальность. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2013. 2 (56). С. 65-77.
 40. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2005. Т. 105, № 2. С. 13-17.
 41. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Академия, 2003. 384 с.

42. Савчин М. В., Василенко Л. П. Вікова психологія: навчальний посібник. К.: Академвидав, 2006. 360 с.
43. Попеня И. С. Курс лекций по общей медицинской психологии: пособие для студентов медико-психологического, лечебного, педиатрического и медико-диагностического факультетов. Гродно: ГрГМУ, 2008. 77 с.
44. Чуприна С. Е. Психокоррекция в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии с пограничными психическими расстройствами: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.13. Москва, 2009. 89 с.
45. Клиническая психология / ред. Б.Д. Карвасарский. М.: СПб: Питер, 2007. 960 с.
46. Сидоров П. И., Парняков А. В. Клиническая психология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 880 с.
47. Орлова Е. А., Колесник Н. Т. Клиническая психология. М.: Юрайт, 2014. 368 с.
48. Bohnen N. I., Mueller M. L., Kuwabara H. Age-associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentation. *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1411–1416.
49. Серебрякова Т. А. Психология стресса: учебное пособие. Н. Новгород: ВГИПУ, 2007. 143 с.
50. Лапин И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии. *Тревога и обсессии*. М., 1998. С. 12–20.
51. Рачин А. П., Михайлова Е. В. Депрессивные и тревожные расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 106 с.
52. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst. Д.: Папакица Е.К., 2006. 214 с.
53. Сотников П. И. Обзор методов обработки сигнала электроэнцефалограммы в интерфейсах мозг-компьютер. *Инженерный вестник*. 2014. №10. С. 6120-632.

REFERENCES

1. Belenichev I. F., Cherniy V. I. (2015). *Neuroproteksiya i neuroplastichnost': monografiya* [Neuroprotection and neuroplasticity: monograph]. K. : Logos, 512 s.
2. Zhivolupov S. A., Samartsev I. N., Bardakov S. N. (2014). *Ratsional'naya neuroproteksiya pri travmaticheskoy bolezni golovnoy i spinnoy mozga* [Rational neuroprotection in traumatic diseases of the brain and spinal cord]. SPb., 128 s.
3. Cherniy V. I., Andronova M. A., Cherniy T. V., Andronova I. A. (2016). *Doslidzhennya khronichnoy ishemiyi mozku za dopomohoyu metodu kilkisnoy elektroentsefalografii* [Research of chronic cerebral ischemia using the method of quantitative electroencephalography]. *Journal of Neurology B. M. Mankovsky*, T. 4, 3, 43-49.
4. Kharchenko Ye. P., Klimenko M. N. (2004). *Plastichnost' mozga* [Plasticity of the brain]. *Chemistry and life XXI century*, 6, 26-33.
5. Szuhany Kristin L., Matteo Bugatti, Michael W. Otto. (2014). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56–64.
6. Gomazkov O. A. (2014). *Neyrogenez kak adaptivnaya funktsiya mozga* [Neurogenesis as an adaptive function of the brain]. *Institut biomeditsinskoy khimii imeni V. N. Orekhovicha*. Moskva, 85 s.
7. Zhivolupov C. A., Samartsev I. N., Syroyezhkin F. A. (2013). *Sovremennaya kontseptsiya neuroplastichnosti (teoreticheskiye aspekty i prakticheskaya znachimost')* [The modern concept of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance)]. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 113, 10, 102-108.
8. Odinak M. M., Zhivolupov S. A., Panomarev V. V., Rashidov N. A., Samartsev I. N. (2014). *Vosstanovleniye soznaniya kak proyavleniye neuroplastichnosti* [Recovery of consciousness as a manifestation of neuroplasticity]. *Neurosurgery Issues*, 1, 33-41.
9. Ashmarin I. P., Stukalov P. V. (1996). *Neyrokhimiya* [Neurochemistry]. M.: Institut biomeditsinskoy khimii RAMN, 469 s.
10. Skoromets A. A. (2005). *Neyromediatory pri starenii golovnoy mozga: klyuch k ponimayu narusheniy pamyati i vnimaniya* [Neurotransmitters in aging of the brain: the key to understanding memory and attention disorders]. M., 16 s.
11. *Vozrastnyye izmeneniya neurotransmitternykh sistem mozga kak faktor riska tserebrovaskulyarnoy patologii* (2013). [Age changes in neurotransmitter brain systems as a risk factor for cerebrovascular pathology]. *Journal of neurology B. M. Mankowski*, 2, 5-13.
12. Mattson M. P. (2008). Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1144, 97-112.
13. Mironova E. V., Evstratova A. A., Antonov S. M. (2007). A fluorescence vital assay for the recognition and quantification of excitotoxic cell death by necrosis and apoptosis using confocal microscopy on neurons in culture. *Journal of neuroscience methods*, 163, 1, 1-8.
14. Litvinenko I. V. (2008). *Osobennosti formirovaniya kognitivnykh narusheniy pri dementsii*. *Bulletin of the Leningrad State University. A.S. Pushkin. St. Petersburg*, 6 (20), 165-175.
15. Litvinenko I. V. (2004). *Dementsiya i psikhicheskiye narusheniya pri parkinsonizme: obshchnost' vozniknoveniya i novyye perspektivy v terapii*. *The successes of gerontology*, 13, 94–101.
16. *Ekstrapiramidnyye rasstroystva* [Extrapyramidal disorders] (2002) / pod red. V. N. Shtoka, I. A. Ivanovoy-Smolensko, O. S. Levina. M., 608.
17. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. (2002). Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem*, 80, 12-23.
18. Choline R. I. Precursors in acute and subacute human Stroke: a meta-analysis. *Abstracts of 27th International Stroke Conference*.
19. D'Orlando K. J., Sandage B. W. (1995). Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *J. Neurol Res.*, 17, 281-284.
20. Odinak M. M., Voznyuk I. A., Piradov M. A., Rumyantseva S. A., Kuznetsov A. N., Yanishevskiy S. N., Golokhvastov S. YU., Tsygan N. V. (2010). *Mnogotsentrovoye (pilotnoye) issledovaniye effektivnosti gliatilina pri ostrom ishemicheskom insulte*. *Annals of Neurology*, 4, 1, 20-27.
21. Amenta F. (2010). *Analisi comparativa della sicurezza/efficacia degli inibitori delle colinesterasi e del precursore colinergico colinaalfoscerato nelle demenze ad esordio nell'età adulta*. *J. Gerontol.*, 58, 64-6820.
22. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. (2001). Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute

- cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122, 2041–2055.
23. Murray M. T., Pizzorno J. (2012). *The Encyclopedia of Natural Medicine*. Third Edition. Simon and Schuster., 12, 32.
24. Saver J. L. (2010). UCLA Stroke Center and Department of Neurology, CA, USA.
25. Di Perri R. (1991). A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of a-glyceryl-phosphorylcholine in patients with vascular dementia. *The Journal of International Medical Research*, 19.
26. Weintraub S., Alissa H., Wicklund, David, Salmon P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4). a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171.
27. Tayebati S. K., Nwankwo I. E., Amenta F. (2013). Intranasal drug delivery to the central nervous system: present status and future outlook. *Curr. Pharm.Des.*, 19, 510–26.
28. Burchynskyy S. H. (2002). Preparat Neyromidyn (amiridyn): kliniko-farmakologichna kharakterystyka ta perspektivy praktychnoho zastosuvannya [Neuromidin (amiridine): Clinical and pharmacological characteristics and prospects of practical application]. *Medicine*, 5-6, 37–42.
29. Zhivolupov S. A. (2011). Vlianiye Neyromidina i tserebrolizina na neyrodinamicheskiye protsessy pri travmaticheskoy bolezni golovnoho mozga [Effect of Neuromidine and Cerebrolisin on Neurodynamic Processes in Traumatic Brain Disease]. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 4, 31–37.
30. Dobrokhotova T. A., Zaytsev O. S., Gogitidze N. V. Primeneniye neyromidina v lechenii bol'nykh s cherepno-mozgovoy travmoy: metodicheskiye rekomendatsii [The use of neuromidine in the treatment of patients with craniocerebral trauma: guidelines]. Moskva, 2005, 12 s.
31. Fedin A. I. (2005). Profilaktika insul'ta [Prevention of stroke]. *Neurological messenger*, XX-XVII, 1-2, 93–104.
32. Cherniy T. V., Andronova M. A., Cherniy V. I., Andronova I. A. (2017). Issledovaniye EEG-prediktorov neyromediatorov i neyroglial'noy aktivnosti u bol'nykh s khronicheskoy ishemiyey mezga [EEG predictors of neurotransmitter and neuroglial activity in patients with chronic ischemia of the pulp]. *Journal of neurology B.M. Mankovsky*, 5, 1, 15–23.
33. Yevtushenko S. K. (2010). Distsirkulyatornaya entsefalopatiya kak anakhronizm otechestvennoy nevrologii [Dyscirculatory encephalopathy as an anachronism of domestic neurologists]. *International neurological journal*, 36, 6, 22–31.
34. ESH/ESC guide lines for the management of arterial hypertension: the Task Forceforthe Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2013). *EurHeart J.*, 34, 2159–2219.
35. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry arterialniy hipertenziyi: Nakaz MOZ Ukrainy № 384 vid 24.05.2012 [About the approval and implementation of medical-technological documents on the standardization of medical care for arterial hypertension: the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated May 24, 2012]. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html
36. Shestopalova L. F., Myshchenko T. S., Derevetskaya V. H. (2005). Osoblyvosti kohnityvnykh porushen u khvorykh na dystsyrkulyatornu entsefalopatiyu riznykh stadiy z fibrylyatsiyeyu peredserd [Features of cognitive impairment in patients with dyscirculatory encephalopathy of different stages with atrial fibrillation]. . *Ukrainian Journal of Psychoneurology*, 13, 2(42), 78–80.
37. Klinichnyy protokol nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na dystsyrkulyatornu entsefalopatiyu [Clinical protocol for the provision of medical care to patients with dyscirculatory encephalopathy]. Kod MKKH-10. Dodatok do nakazu MOZ №487 vid 17-08-2007.
38. Mishchenko T. S., Mishchenko V. N., Lapshina I. A. (2015). Optimizatsiya terapii bol'nykh distsirkulyatornoy entsefalopatiyey [Optimization of therapy for patients with discirculatory encephalopathy]. *Ukrainian Journal of Psychoneurology*, 23, 1(82), 37–41.
39. Mishchenko T. S. (2013). Distsirkulyatorna yaentsefalopatiya: ustarevshiy termin ili klinicheskaya real'nost' [Dysirculatory yaencefalopathy: an outdated term or clinical reality]. *International Neurological Journal*, 2 (56), 65–77.
40. Yakhov N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B. (2005). Sindrom umerennykh kognitivnykh narusheniy pri distsirkulyatornoy entsefalopatii [Syndrome of moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy]. *Journal of neurol. and psychiatrist. S.S. Korsakov*, 105, 2, 13–17.
41. Luriya A. R. (2003). Osnovy neyropsikhologii: ucheb. posobiye dlya stud. vyssh. ucheb. Zavedeniy [Fundamentals of Neuropsychology: Textbook. allowance for stud. supreme. training. institutions]. M.: Akademiya, 384.
42. Savchyn M. V., Vasylenko L. P. (2006). Vikova psikhologiya: navchalnyy posibnyk [Age psychology: tutorial]. K.: Akademvydav, 360.
43. Popenya I. S. (2008). Kurs lektsiy po obshchey meditsinskoj psikhologii: posobiye dlya studentov mediko-psikhologicheskogo, lechebnogo, pediatricheskogo i mediko-diagnosticskogo fakul'tetov [The course of lectures on general medical psychology: a manual for students of the medical-psychological, medical, pediatric and medical-diagnostic faculties]. Grodno: GrGMU, 77.
44. Chuprina S. Ye. (2009). Psikhokorreksiya v kompleksnom lechenii distsirkulyatornoy entsefalopatii s pogranichnymi psikhicheskimi rasstroystvami [Psychocorrection in the complex treatment of discirculatory encephalopathy with borderline mental disorders]. Moskva, 89.
45. Klinicheskaya psikhologiya (2007) [Clinical Psychology] / red. B.D. Karvasarskiy. SPb: Piter, 960.
46. Sidorov P. I., Parnyakov A. V. (2010). Klinicheskaya psikhologiya [Clinical psychology]. M.: GEOTAR-Media, 880.
47. Orlova Ye. A., Kolesnik N. T. (2014). Klinicheskaya psikhologiya [Clinical psychology]. M.: Yurayt, 368.
48. Bohnen N. I., Mueller M. L., Kuwabara H. (2009). Age-associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentation. *Neurology*, 72, 1411–1416.
49. Serebryakova T. A. (2007). Psikhologiya stressa: uchebnoye posobiye [Psychology of stress: a textbook]. N. Novgorod: VGIPU, 143.
50. Lapin I. P. (1998). Neyrokhimicheskaya mozaika trevogi i individualizatsiya psikhofarmakologii [Neurochemical mosaic of anxiety and individualization of psychopharmacology]. *Anxiety and obsessions*. M., 12–20.
51. Rachin A. P., Mikhaylova Ye. V. (2016). Depressivnyye i trevoznyye rasstroystva [Depressive and anxiety disorders]. M.: GEOTAR-Media, 106.
52. Lyakh YU. Ye., Gur'yanov V. G., Khomenko V. N., Panchenko O. A. (2006). Osnovy komp'yuternoy

biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStst [Fundamentals of computer biostatistics: the analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical package MedStst]. D: Papakitsa Ye.K., 214.

53. Sotnikov P. I. (2014). Obzor metodov obrabotki signala elektroentsefalogrammy vinterfeysakhmozg-komp'ter [Review of methods for processing the signal of the electroencephalogram in interfaces to the brain-computer]. Engineering Bulletin, 10, 6120-632.

Резюме

ВДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ

Т.В. Черний

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

У статті наведено результати однієї з частин наукового дослідження: "Гіпертонічна та негіпертонічна (атеросклеротична) дисциркуляторна енцефалопатія в державних службовців – патогенетичні механізми виникнення, інтегральні діагностичні критерії, індивідуалізована корекція медичної терапії". Метою даного дослідження була розробка методу цільової лікарської корекції когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку.

Матеріал і методи. За результатами загального клінічного обстеження 88 хворих із хронічною ішемією мозку (дисциркуляторна енцефалопатія – ДЕ) 2-го ступеня пацієнтів розподили на три групи: 1-ша – 28 пацієнтів із ДЕ без супутньої гіпертензії, 2-га – 39 осіб із гіпертонічною ДЕ (ГДЕ), 3-тя – 21 хворий із дисциркуляторною енцефалопатією та перенесеним інсультом (ГДЕ+інс).

Результати. Діагноз підтверджено загальними клінічними, клініко-неврологічними, лабораторними, інструментальними обстеженнями, нейропсихологічними дослідженнями (MMSE, DASS-21). На додаток до протоколу пацієнти з ДЕ всіх досліджуваних груп отримували комплекс препаратів, спрямованих на корекцію метаболізму нейромедіаторів: із ранку 1 мл (15 мг) розчину іпідакрину моногідрату гідрохлориду (парапелексину) 1 раз на день протягом 14 днів. Через 1-2 години після введення іпідакрину вводили послідовно 4 мл (1000 мг) розчину холіну альфосцерату і 4 мл (1000 мг) розчину цитіколіну внутрішньовенно крапельно 1 раз на день протягом 14 днів. Додавання до протоколу лікування пацієнтів із ДЕ комплексу лікарських засобів, спрямованих на усунення холінергічної недостатності, привело до корекції когнітивних порушень за хронічної ішемії головного мозку. Значущі прояви відновлення когнітивної функції (шкала MMSE) після базового комплексу терапії було пов'язано насамперед зі зменшенням імпульсивності через підвищену увагу. Вірогідні прояви зниження тривожності та депресивних розладів (за шкалою DASS-21) після основного комплексу терапії було пов'язано перш за все зі зменшенням тривоги через відновлення нейрогуморального балансу: ГАМК-ергічних інгібіторів, систем серотонін-, катехоламін-пептидергічної активації.

Ключові слова: хронічна ішемія головного мозку, дисциркуляторна енцефалопатія, шкала MMSE, шкала DASS-21, лікарська корекція.

*Summary***IMPROVING DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS AND PREMORBID CONDITIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA****T.V. Cherniy**State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

This article presents the results of one of the parts of the scientific research: "Hypertensive and non-hypertonic (atherosclerotic) dyscirculatory encephalopathy in civil servants. Studied pathogenetic mechanisms of occurrence, integral diagnostic criteria, individualized correction of medical therapy". The data of general clinical examination of 88 persons with chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy (DE)) of 2 degrees are presented. The first study group – patients with DE without concomitant hypertension – 28, the second – 39 people with hypertonic dyscirculatory encephalopathy (HDE), the third – 21 patients with dyscirculatory encephalopathy and history of stroke (HDE + INS).

The purpose of this study was to develop a method for targeted drug correction of cognitive impairment in chronic brain ischemia. The diagnosis was confirmed by general clinical, clinical-neurological, laboratory, instrumental examination, neuropsychological examination (MMSE, DASS-21). In addition to the protocol, patients with dyscirculatory encephalopathy of all the study groups received a complex of drugs aimed at correcting neurotransmitter metabolism: in the morning 1 ml (15 mg) solution of ipidacrine hydrochloride monohydrate (paraplexin) intramuscularly 1 time per day for 14 days. 1-2 hours after administration, ipidacrine was injected sequentially with 4 ml (1000 mg) of choline alfosserate solution and 4 ml (1000 mg) solution of cytocholine intravenously drip 1 time per day for 14 days.

The addition of the protocol for the treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy in all the groups studied by a complex of drugs aimed at eliminating cholinergic insufficiency resulted in correction of cognitive impairment in chronic brain ischemia.

Statistically significant manifestations of the recovery of the cognitive function (MMSE scale) after the basic complex of therapy were associated primarily with impulsiveness decrease due to increased attention. Statistically significant manifestations of reduction of anxiety and depressive disorders (on the DASS-21 scale) after the basic complex of therapy were associated primarily with anxiety reduction due to restoration of neurohumoral balance: GABA-ergic inhibitory effects, serotonin-, catecholamine-peptidergic activation systems.

Keywords: chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, MMSE scale, DASS-21 scale, medication correction.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 16.10.2018 р.*

УДК 616.127-005.8-07
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.07

Л.К. Беньковська, О.Ю. Міщенко, О.М. Костюкевич

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОКРЕМИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ВИНИКНЕННІ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Мета – дослідити особливості перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) залежно від відхилень окремих біохімічних показників в аналізі крові пацієнтів.

Матеріал і методи. Проаналізовано біохімічні показники 59 пацієнтів із ГКС, які перебували на лікуванні в Державній науковій установі “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС) 2014-2017 роками. Методи: загальноклінічні, біохімічні, статистичні.

Результати. Більші показники ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($2,61 \pm 1,05$ ммоль/л проти $2,23 \pm 1,01$ ммоль/л; $p=0,047$) і γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) ($39,50 \pm 16,45$ ОД/л проти $26,83 \pm 6,24$ ОД/л; $p=0,036$) виявляли на момент верифікації ГКС, ніж через місяць його терапії. Рівні креатиніну >112 мкмоль/л (площа під ROC-кривою – ППК=0,90; $p=0,0001$) і сечовини $>6,3$ ммоль/л (ППК=0,90; $p=0,0001$) є показовими предикторами порушень ритму (ПР) за ГКС. У хворих на ГКС із рівнем креатиніну понад 112,0 мкмоль/л (16 із 17 проти 0 із 42; $p<0,0001$) та сечовини понад 6,3 ммоль/л (12 із 17 проти 4 із 42; $p<0,0001$) частіше, ніж у пацієнтів із нижчими значеннями спостерігаються епізоди ПР, а їх ризик зростає в 28,47 разів (95 % ДІ 5,89-137,52) і в 6,45 разів (95 % ДІ 2,69-15,41) відповідно. Предиктором із добрим рівнем ефективності щодо повторних кардіоваскулярних подій (КВП) виявився рівень ЛПНЩ $>3,4$ ммоль/л (ППК=0,72; $p=0,039$). Превалювання пацієнтів із декількома КВП в анамнезі спостерігали в групі зі значенням ЛПНЩ $>3,4$ ммоль/л (6 із 8 проти 2 із 19 осіб; $p=0,002$), ніж у групі з нижчим показником. За рівня ЛПНЩ $>3,4$ ммоль/л у хворих на ГКС ризик повторного епізоду складає 7,12 (95% ДІ 1,80-28,05).

Висновки. До предикторів порушень ритму за ГКС належить рівень креатиніну понад 112 мкмоль/л і сечовини понад 6,3 ммоль/л, за наявності в біохімічному аналізі крові показника ЛПНЩ $>3,4$ ммоль/л у хворих на ГКС зростає ймовірність повторних кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: біохімічні показники, гострий коронарний синдром, тромбози, порушення ритму.

ВСТУП

Десятилітні дослідження дозволили виділити низку потенційних предикторів зростання летальності, повторних кардіоваскулярних подій, розвитку або прогресування серцевої недостатності за гострого коронарного синдрому (ГКС), частина з яких належать до біохімічних показників пацієнтів, зокрема: збільшення концентрації креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамі-

нотрансферази (АСТ), зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) тощо.

Відомо, що наявність ниркової недостатності, що характеризується підвищенням рівня креатиніну, сечовини в сироватці крові та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), підвищує рівень летальності після аортокоронарного шунтування або черезшкірного коронарного втручання у хворих із ГКС [5, 6]. Також, за результатами дослі-

дження, до якого було залучено 1029 хворих на ГКС, зростання рівня креатиніну на кожен 0,1 мг/мл збільшує ризик смерті протягом одного року в 1,04 раза (hazard ratio – HR=1,04; 95% ДІ 1,03-1,05), а в групах осіб без серцевої недостатності та з нею – в 1,46 раза (HR=1,46; 95% ДІ 1,27-1,6) і в 1,49 раза (HR=1,49; 95% ДІ 1,27-1,75) відповідно [4]. Рівень летальності також прямо пропорційно залежав від концентрації сечовини в крові хворих на ГКС. Так, за наявності в крові пацієнтів із ГКС рівнів сечовини в діапазоні від 20,0 мг/дл до 25,0 мг/дл ризик смерті зростав в 1,9 раза (HR=1,9; 95% ДІ 1,3-2,6), а за рівня сечовини понад 25,0 мг/дл – у 3,2 раза (HR=3,2; 95% ДІ 2,2-4,7) [3].

Існують дані щодо предиктивної потужності підвищення концентрації печінкових ензимів – АЛТ та АСТ в оцінці ймовірності збільшення летальності. В одному з проведених досліджень, до якого було залучено 1903 пацієнти з ГКС, встановлено, що концентрація такого печінкового ензиму, як АЛТ, належить до незалежних чинників зростання летальності від будь-якої причини (HR=1,12; 95% ДІ 1,05-1,19), а також від серцевої недостатності, шоку або інсульту (HR=1,08; 95% ДІ 1,02-1,13) [2].

Збільшення летальності хворих на ГКС також корелює з низьким рівнем ЛПВЩ на момент виникнення ішемічного епізоду. Так, згідно з даними випробування TRILOGY ACS, до якого було залучено понад 9 тисяч пацієнтів із ГКС, ризик виникнення нової серцево-судинної події за наявності у хворих ЛПВЩ < 30 мг/дл зростає в 1,42 раза (HR=1,42; 95% ДІ 1,13-1,78), а смертності від будь-якої причини – в 1,36 раза (HR=1,36; 95% ДІ 1,11-1,67) [1].

Описані зв'язки між низкою біохімічних показників та особливостями перебігу ГКС насамперед можна пояснити наявністю у хворих глибокої ішемії міокарда та клінічно значущої супутньої патології – ниркової недостатності або захворювання печінки.

Отже, зміни в низці біохімічних показників можуть бути маркерами розвитку ускладнень у пацієнтів із ГКС як із підйомом ST, так і без нього. Подальше дослідження, систематизація та узагальнення змін у біохімічному аналізі крові за ГКС дозволить вчасно прогнозувати виникнення його ускладнень, оптимізувати ведення хворих і сприяти тривалішому виживанню пацієнтів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для дослідження залучено 59 пацієнтів із ГКС, 28 (47,45%) з яких мали ГКС із підйомом сегмента ST (ГКС із ST), а 31 (52,55%) – ГКС без підйому сегмента ST (ГКС без ST). Серед хворих на ГКС

чоловіків було більше, ніж жінок (38 – 64,41% проти 21 – 35,59%, $p=0,003$). Середній вік пацієнтів із ГКС, становив $68,94 \pm 12,42$ року, а в групах хворих на ГКС із ST і на ГКС без ST – $67,53 \pm 11,03$ року та $70,20 \pm 13,61$ року відповідно ($p=0,411$).

Для запобігання упередженості у відборі клінічних випадків для аналізу, пацієнтів включали до дослідження за госпітально-орієнтованим принципом. Тобто, до дослідження було залучено хворих, які лікувались або були консультовані в Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами у період з 2014 по 2018 рр. Матеріал для дослідження отримано шляхом проспективного обстеження пацієнтів, а також пошуку їх ретроспективних даних.

Серед біохімічних показників пацієнтів із ГКС для дослідження обрано рівні білірубину, АЛТ, АСТ, γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), креатиніну, сечовини, глюкози, холестерину, ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільності, тригліцеридів і лактатдегідрогенази (ЛДГ). Біохімічний аналіз зразків виконували на аналізаторах «Human» (Німеччина) та «Vitalab Selectra» (Нідерланди). Білірубін досліджували колориметричним методом з 2,4-дихлораніліном із використанням реактиву ELITech Clinical System (Франція). Холестерин визначали колориметричним ферментним методом із використанням реактиву Dia Sys (Німеччина).

За відповідності числового ряду значень параметричних показників Пуассонівському розподілу, його охарактеризували середнім арифметичним (M) із похибкою середньоарифметичного (m). Середні величини в таблицях та тексті наведено у вигляді $M \pm m$. Відмінності між вибірками, розподіленими за нормальним законом, оцінювали за параметричним критерієм Стюдента (t) в двобічному варіанті.

Непараметричні показники порівнювали за допомогою точного тесту Фішера в двобічному варіанті (F). Ступінь взаємозв'язку між категоріальними – непараметричними показниками виражали у вигляді відносного ризику (ВР) із відповідним 95% ДІ.

Із метою формалізації процесу визначення оптимального значення показників біохімічного дослідження для прогнозування виникнення ускладнень перебігу ГКС застосовано дискримінантний аналіз, який здійснено за допомогою побудови ROC-кривих.

Ефективність використання біохімічних показників визначали за допомогою аналізу площі під

ROC-кривою (ППК). Площа під ROC-кривою, що дорівнювала 0,5-0,6, відповідала незадовільній моделі, 0,6-0,7 – середній, 0,7-0,8 – добрий, 0,8-0,9 – дуже добрий, 0,9-1,0 – відмінний. Для оцінки надійності показника дискримінантності груп визначено та проаналізовано його операційні характеристики, а саме чутливість, специфічність, предиктивну цінність позитивного результату (ПЦПР), предиктивну цінність негативного результату (ПЦНР).

Вірогідність відмінностей оцінювали за рівнем значущості p . Наявність значущих розбіжностей констатували за $p < 0,05$.

Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакета Statistica 10,0 (StatSoft, США), MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Бельгія) та за допомогою програми "Excel" з пакету "Microsoft Office 2010".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано результати біохімічного обстеження 59 хворих на ГКС за такими показниками: креатинін, сечовина, білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкоза в крові, холестерин, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди та індекс атерогенності. На першому етапі проведено порівняльний аналіз результатів, отриманих на час верифікації ГКС і за місяць після його виникнення.

У хворих на момент верифікації ГКС відзначено більші середні показники ЛПНЩ і ГГТП, ніж через місяць терапії. Зменшення концентрації ЛПНЩ через місяць після перенесеного гострого коронарного епізоду, найімовірніше, пояснюється застосуванням статинів пацієнтам, які вони не використовували раніше. Зростання рівня ГГТП під час виникнення ГКС, скоріше за все, пояснюється появою вторинних порушень функції печінки, зумовлених виникненням серцевої недостатності, що в подальшому коригується відповідною терапією.

Також визначено тенденцію до підвищення рівня глюкози в крові на момент верифікації ГКС ($p=0,083$) порівняно з посттеравпевтичним етапом. Пояснити цю тенденцію можна появою синдрому стресової гіперглікемії, що виникає внаслідок формування резистентності тканин до інсуліну, обумовленої зростанням вмісту кортизолу, катехоламінів і низки факторів росту.

Показники біохімічного аналізу крові хворих на ГКС на момент верифікації діагнозу та через місяць терапії наведено в табл. 1.

У групі хворих, яким проводили коронарографію, окремо проаналізовано показники креатиніну напередодні та після процедури. Концентрація креатиніну в крові значуще зростала в хворих після проведення коронарографії ($94,13 \pm 26,26$ мкмоль/л проти $108,75 \pm 42,68$ мкмоль/л; $p=0,0006$) порівняно з вихідним показником.

Таблиця 1

Показники біохімічного аналізу крові хворих на ГКС

Показник	На час верифікації ГКС	Через місяць після ГКС	p
Сечовина, ммоль/л	$6,94 \pm 2,63$	$5,98 \pm 1,74$	0,132
Креатинін, мкмоль/л	$103,30 \pm 26,90$	$94,22 \pm 14,39$	0,223
Тимолова проба, Од	$2,00 \pm 1,41$	$1,50 \pm 0,70$	0,500
Білірубін, мкмоль/л	$10,44 \pm 3,08$	$10,66 \pm 4,09$	0,878
АЛТ, Од/л	$28,11 \pm 14,04$	$23,82 \pm 12,49$	0,183
АСТ, Од/л	$22,82 \pm 6,55$	$20,41 \pm 5,32$	0,209
ГГТП, Од/л	$39,50 \pm 16,45$	$26,83 \pm 6,24$	0,036
Глікемія, ммоль/л	$7,58 \pm 2,81$	$7,15 \pm 2,47$	0,083
Холестерин, ммоль/л	$4,28 \pm 1,02$	$4,42 \pm 0,89$	0,633
Тригліцериди, ммоль/л	$1,34 \pm 0,77$	$1,42 \pm 0,64$	0,474
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,09 \pm 0,37$	$1,06 \pm 0,24$	0,690
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,61 \pm 1,05$	$2,23 \pm 1,01$	0,047
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,25 \pm 0,16$	$0,20 \pm 0,12$	0,144
Індекс атерогенності	$3,04 \pm 0,75$	$3,01 \pm 0,70$	0,197

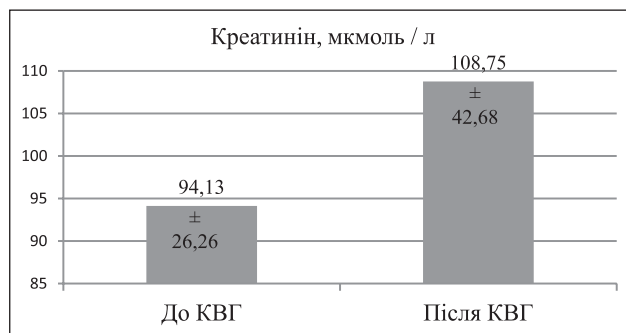


Рис. 1. Концентрація креатиніну напередодні та після проведення коронароангіографії в хворих на ГКС.

Додатково проаналізовано зв'язок між показниками біохімічного аналізу крові та виникненням порушень ритму після ГКС. В аналіз включено випадки пароксизмальної або персистуючої фібриляції передсердь та екстрасистолій із різних ектопічних осередків.

Серед усіх досліджених показників лише значення креатиніну понад 112 мкмоль/л і сечовини понад 6,3 ммоль/л (рис. 2) виявились предикторами порушення ритму в хворих на ГКС.

Доведено, що концентрація в крові креатиніну >112 мкмоль/л (ППК=0,90) або сечовини >6,3 ммоль/л (ППК=0,90) характеризується високою ефективністю для прогнозування формування порушення ритму в хворих на ГКС (табл. 2).

Зокрема розраховано, що у хворих на ГКС із концентрацією креатиніну >112,0 мкмоль/л (16 із 17 проти 0 із 42 осіб, $p<0,0001$) і сечовини >6,3 ммоль/л (12 із 17 проти 4 із 42 осіб, $p<0,0001$) частіше спостерігаються епізоди порушень ритму, ніж у пацієнтів із нижчими показниками.

Доведено, що за наявності в біохімічному аналізі крові показників креатиніну >112,0 мкмоль/л і

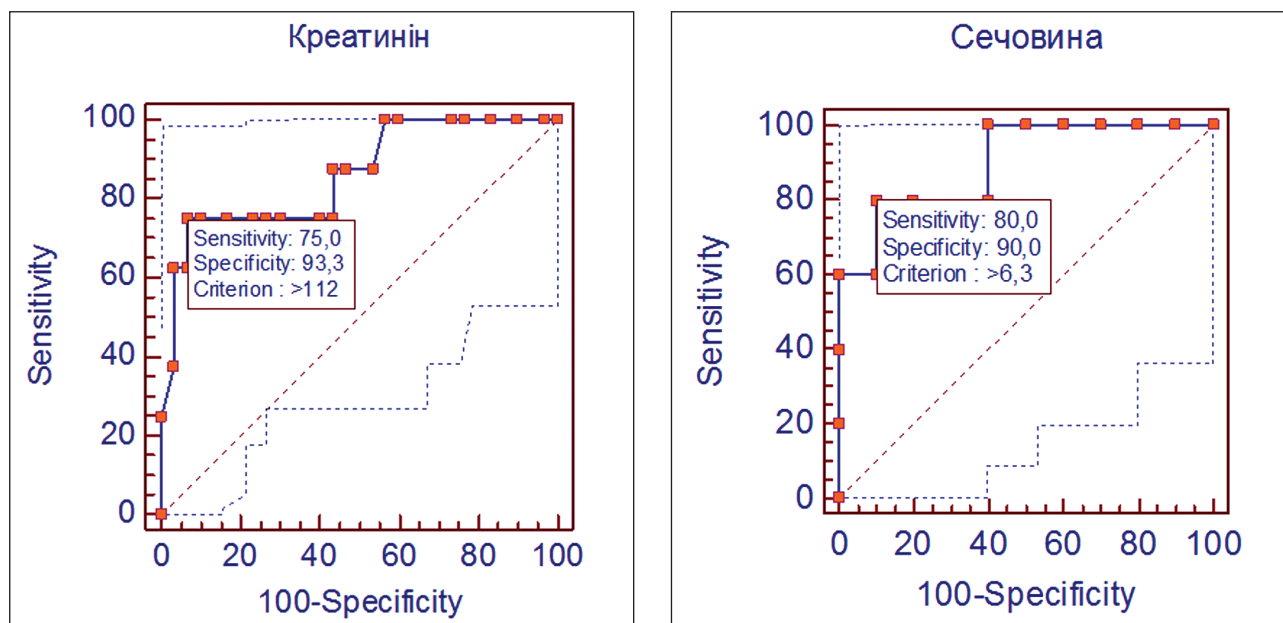


Рис. 2. Дискримінантні значення креатиніну та сечовини, що є предиктивними для порушення ритму в хворих на ГКС.

Таблиця 2

Операційні характеристики надійності та ефективності показників креатиніну та сечовини для прогнозування розвитку порушень ритму в хворих на ГКС

Показник	Креатинін	Сечовина
Дискримінантне значення	>112,0 мкмоль/л	>6,3 ммоль/л
Площа під ROC-кривою	0,90 (0,77-0,98)	0,90 (0,63-0,99)
p	0,0001	0,0001
Чутливість	80,0 (44,4-97,5)	80,0 (28,4-99,5)
Специфічність	100 (87,7-100)	90,0 (55,5-99,7)
ПЦПР	100 (63,1-100)	80,0 (22,8-99,8)
ПЦНР	93,3 (77,9-99,2)	90,0 (53,0-99,8)

Таблиця 3

**Операційні характеристики надійності та ефективності показника ЛПНЩ
для прогнозування повторних кардіоваскулярних епізодів у хворих на ГКС**

Показник	ЛПНЩ
Дискримінантне значення	>3,4 ммоль/л
Площа під ROC-кривою	0,72 (0,55-0,86)
p	0,039
Чутливість	75,0 (34,9-96,8)
Специфічність	78,5 (59,0-91,7)
ПЦПР	50,0 (21,1-78,9)
ПЦНР	91,7 (73,0-99,0)

сечовини >6,3 ммоль/л збільшується ймовірність виникнення порушень ритму у хворих на ГКС у 28,47 раза (95% ДІ 5,89-137,52) і в 6,45 раза (95% ДІ 2,69-15,41) відповідно.

Також проведено дослідження змін у біохімічному аналізі крові 27-ми пацієнтів із ГКС, за яких наявні понад один тромбоз в анамнезі.

Предиктивним щодо повторних тромбозів виявився лише рівень ЛПНЩ>3,4 ммоль/л (рис. 3). Модель із використанням наведеного біохімічного показника продемонструвала добрий рівень ефективності (ППК=0,72; табл. 3).

Серед хворих на ГКС превалювання пацієнтів із декількома кардіоваскулярними подіями в анамнезі маломісцеві групи із показником ЛПНЩ>3,4 ммоль/л (6 із 8 проти 2 із 19 осіб, $p=0,002$) порівняно з групою з меншими показниками. Також визначено, що за наявності в крові ЛПНЩ>3,4 ммоль/л у хворих на ГКС зростає ймовірність повторних кардіоваскулярних подій у 7,12 раза (95% ДІ 1,80-28,05).

Підсумовуюче наведене, рекомендуємо проводити ретельний скринінг глікемічного профілю хворих, надто пацієнтів із порушенням толерантності до вуглеводів або цукровим діабетом, у зв'язку з виникненням стресової гіперглікемії під час розвитку ГКС, що може погіршити перебіг останнього. Також хворим на ГКС, яким проведено коронарографію, доцільно здійснювати постійний моніторинг концентрації креатиніну, що пов'язано з її підвищенням після зазначеної процедури. Як предиктори порушення ритму за ГКС доцільно розглядати рівні креатиніну в крові >112 мкмоль/л і сечовини >6,3 ммоль/л, а за повторних кардіоваскулярних подій – ЛПНЩ>3,4 ммоль/л.

ВИСНОВКИ

1. Рівні креатиніну понад 112 мкмоль/л (ППК=0,90) або сечовини понад 6,3 ммоль/л

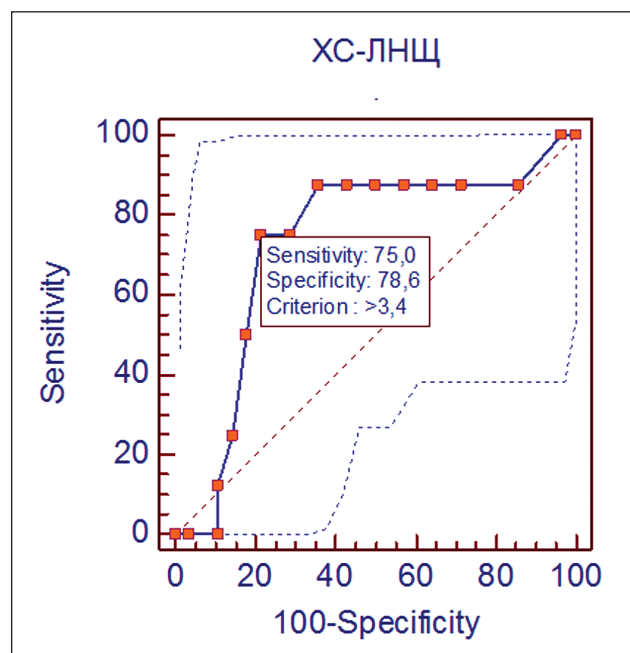


Рис. 3. Дискримінантне значення ЛПНЩ щодо наявності рекурентних кардіоваскулярних подій у хворих на ГКС.

- (ППК=0,90) характеризуються високою ефективністю для прогнозування порушення ритму в хворих на ГКС. За таких показників збільшується ймовірність виникнення порушень ритму в хворих на гострий коронарний синдром у 28,47 раза (95% ДІ 5,89-137,52) і в 6,45 раза (95% ДІ 2,69-15,41) відповідно.
2. Концентрація креатиніну в крові пацієнтів із ГКС помітно зростає після проведення їм коронарографії ($94,13 \pm 26,26$ мкмоль/л проти $108,75 \pm 42,68$ мкмоль/л), порівняно з його вихідним рівнем.
3. Рівень ЛПНЩ>3,4 ммоль/л має прогностичне значення щодо повторних тромбозів коронарних артерій. Модель із використанням наведеного біохімічного показника характеризується добрим рівнем ефективності (ППК=0,72). За показника ЛПНЩ>3,4 ммоль/л у хворих на

ГКС ймовірність повторних кардіоваскулярних подій зростає у 7,12 раз (95% ДІ 1,80-28,05).

4. На момент верифікації ГКС у пацієнтів визначаються підвищені середні значення ЛПНЩ ($2,61 \pm 1,05$ ммоль/л проти $2,23 \pm 1,01$ ммоль/л) і ГГТП ($39,50 \pm 16,45$ Од/л проти $26,83 \pm 6,24$ Од/л) порівняно з цими показниками через місяць терапії.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Необхідно проведення подальше, детальніше вивчення предиктивного значення змін окремих біохімічних показників у розвитку ускладнень після ГКС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hagström E., Roe M. T., Hafley G. et al. Association Between Very Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Long-term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome Treated Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS. *Trial Clin. Cardiol.* 2016. Vol. 39 (6). P. 329–337.
2. Lofthus D.M., Stevens S.R., Armstrong P.W. et al. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron. Artery. Dis.* 2012. Vol. 23 (1). P. 22–30.
3. Fuchs S., Kornowski R., Mehran R. Cardiac Troponin I Levels and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. The Potential Role of Early Percutaneous Revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 34. P. 1704–1710.
4. Fácila L., Núñez J., Bodí V. Prognostic Value of Serum Creatinine in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006. Vol. 59 (3). P. 209–216.
5. Marso S.P., Ellis S.G., Tuzcu M. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 33. P. 1269–1277.
6. Marso S. P., Ellis S. G., Gurm H. S. Proteinuria is a key determinant of death in patients with diabetes after isolated coronary artery bypass grafting. *Am. Heart. J.* 2000. Vol. 139. P. 939–944.

REFERENCES

1. Hagström E., Roe M. T., Hafley G. (2016). Association Between Very Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Long-term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome Treated Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS. *Trial Clin. Cardiol.* 39 (6), 329–337.
2. Lofthus D.M., Stevens S.R., Armstrong P.W. (2012). Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron. Artery. Dis.* 23 (1), 22–30.
3. Fuchs S., Kornowski R., Mehran R. (1999). Cardiac Troponin I Levels and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. The Potential Role of Early Percutaneous Revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34, 1704–1710.
4. Fácila L., Núñez J., Bodí V. (2006). Prognostic Value of Serum Creatinine in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 59 (3), 209–216.
5. Marso S.P., Ellis S.G., Tuzcu M. (1999). The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 1269–1277.
6. Marso S..P., Ellis S..G., Gurm H.S. (2000). Proteinuria is a key determinant of death in patients with diabetes after isolated coronary artery bypass grafting. *Am. Heart. J.*, 139, 939–944.

*Резюме***ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА****Л.К. Беньковская, О.Ю. Мищенко, О.М. Костюкевич**Государственное научное учреждение НУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Цель – исследовать особенности течения острого коронарного синдрома (ОКС) в зависимости от отклонений отдельных биохимических показателей в анализе крови пациентов.

Материал и методы. Проанализированы биохимические показатели 59 пациентов с ОКС, которые находились на лечении в ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД в 2014-2017 гг. Методы: общеклинические, биохимические, статистические.

Результаты. Более высокие показатели липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($2,61 \pm 1,05$ ммоль/л против $2,23 \pm 1,01$ ммоль/л; $p=0,047$) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) ($39,50 \pm 16,45$ Ед/л против $26,83 \pm 6,24$ Ед/л; $p=0,036$) наблюдаются на момент верификации острого коронарного синдрома, чем через месяц его терапии. Уровни креатинина >112 мкмоль/л (площадь под ROC-кривой – ППК=0,90; $p=0,0001$) и мочевины $>6,3$ ммоль/л (ППК=0,90; $p=0,0001$) являются показательными предикторами нарушений ритма (НР) при ОКС. У больных с ОКС и уровнями креатинина $>112,0$ мкмоль/л (16 из 17 против 0 из 42, $p<0,0001$) и мочевины $>6,3$ ммоль/л (12 из 17 против 4 из 42, $p<0,0001$) чаще, чем у пациентов с меньшими показателями, наблюдаются эпизоды НР, а их риск возрастает в 28,47 раза (95% ДИ 5,89-137,52) и в 6,45 раза (95% ДИ 2,69-15,41) соответственно. Предиктором с хорошим уровнем эффективности при повторных кардиоваскулярных событиях оказался уровень ЛПНП $>3,4$ ммоль/л (ППК=0,72; $p=0,039$). Превазирование пациентов с несколькими кардиоваскулярными событиями в анамнезе наблюдалось в группе со значением ЛПНП $>3,4$ ммоль/л (6 из 8 против 2 из 19 человек; $p=0,002$), чем в группе с более низким показателем. При наличии ЛПНП $>3,4$ ммоль/л у больных ОКС риск повторного эпизода составляет 7,12 (95% ДИ 1,80-28,05).

Выводы. К предикторам нарушения ритма при остром коронарном синдроме относятся уровень креатинина >112 мкмоль/л и мочевины $>6,3$ ммоль/л, при наличии в биохимическом анализе крови ЛПНП $>3,4$ ммоль/л у больных ОКС возрастает вероятность повторных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: биохимические показатели, острый коронарный синдром, тромбозы, нарушение ритма.

Summary

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE CERTAIN BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS ON THE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

L.K. Benkovska, O.Y. Mishcheniuk, O.M. Kostiukevych

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Objective. The aim of this study is to determine the features of the course of acute coronary syndrome (ACS), depending on the deviations of individual biochemical parameters in the blood of patients.

Material and methods. Results of biochemical parameters of 59 patients with the ACS, who were treated in the State scientific institution "Scientific-practical center of preventive and clinical medicine" of the State administration (2014-2017 y.), were analyzed. Methods: general clinical, biochemical, statistical.

Abstract. The higher value of low-density lipoprotein (LDL) (2.61 ± 1.05 versus 2.23 ± 1.01 ; $p = 0.047$) and gamma-glutamyl transferase (GGT) (39.50 ± 16.45 versus 26.83 ± 6.24 ; $p = 0.036$) is observed at the time of verification of ACS, than after one month of its therapy. The level of creatinine $> 112 \mu\text{mol} / \text{l}$ (the area under the ROC curve (AUC) = 0.90; $p = 0.0001$) and urea $> 6.3 \mu\text{mol} / \text{l}$ (AUC = 0.90; $p = 0.0001$) is the "excellent" predictor for rhythm disturbances (RD) in ACS. In ACS patients with creatinine $> 112.0 \mu\text{mol} / \text{l}$ (16 of 17 versus 0 of 42; $p < 0.0001$) and urea $> 6.3 \mu\text{mol} / \text{l}$ (12 of 17 versus 4 of 42; $p < 0.0001$), than in patients with the lower its level, the episodes of RD are observed more commonly and their risk increased by 28.47 times (95 % CI = 5.89-137.52) and 6.45 times (95 % CI = 2.69 -15.41) respectively. The "good" efficacy predictor of the cardiovascular events (CVE) repeated was the level of LDL $> 3.4 \mu\text{mol} / \text{l}$ (AUC = 0.72; $p = 0.039$). The prevalence of patients with multiple CVE was observed in the cohort with LDL value $> 3.4 \mu\text{mol} / \text{l}$ (6 of 8 versus 2 of 19 people; $p = 0.002$), than in the group with the lower level of LDL. In ACS patients the risk of recurrence episode is 7.12 (95 % CI = 1.80-28.05), subject of availability of LDL $> 3.4 \mu\text{mol} / \text{l}$.

Conclusions. The predictors of rhythm disturbances in acute coronary syndrome include the level of creatinine $> 112 \mu\text{mol} / \text{l}$ and urea $> 6.3 \mu\text{mol} / \text{l}$. The probability of recurrent cardiovascular events were increased in case of presence LPNP $> 3.4 \mu\text{mol} / \text{l}$ in the ACS patients biochemical blood test.

Keywords: biochemical parameters, acute coronary syndrome, thrombosis, rhythm disturbances.

Інформація про авторів знаходиться в редакції.

Дата надходження до редакції 10.08.2018 р.

УДК 616.127-005.8-07
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.08

О.М. Костюкевич, О.Ю. Міщенко, Л.К. Беньковська

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АНЕМІЙ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Мета – визначити внесок анемії у перебіг гострого коронарного синдрому (ГКС) і розвиток його ускладнень.

Матеріал і методи. Проаналізовано загальноклінічні та лабораторно-гематологічні показники 59 пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), які лікувались у Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС) 2016-2017 роками. Методи: загальноклінічні, лабораторні, статистичні.

Результати. У 9 хворих (20,93%) без анемічного синдрому (АС) на момент госпіталізації виникла нозокоміальна анемія. У 7 із них (77,78%) причиною їх під час перебування в стаціонарі були геморагічні ускладнення, в 2 випадках (22,22%) причину не визначено. Предиктором розвитку АС із добрим рівнем ефективності ($p=0,003$) під час госпіталізації був вік пацієнта понад 75 років – у таких хворих ризик виникнення анемії зростає у 3,80 рази (95% ДІ 1,57-19,18). У пацієнтів із ГКС і наявністю гіпохромної та нормохромної анемії (50,00% і 100% відповідно) частіше, ніж у хворих без неї (14,28% проти 17,54%), траплялися геморагічні події (5 із 10 проти 7 із 49, $p=0,022$ і 2 із 2 проти 10 із 57, $p=0,038$). За наявності на момент виникнення ГКС у хворих гіпохромної анемії ризик розвитку геморагічних подій на терапії становив 3,19 (95% ДІ 1,35-11,36). Визначено превалювання частоти ретромбозів у хворих на ГКС з анемією над такою в пацієнтів без неї: 7 із 16 (43,75%) проти 3 із 43 (6,97%) осіб ($p=0,002$). Ризик виникнення повторного тромботичного епізоду в хворих з анемією, які перенесли ГКС, був у 3,81 рази (95% ДІ 1,86-7,80) більшим, ніж в осіб без неї.

Висновки. У хворих на ГКС вік понад 75 років є предиктором розвитку АС. Гіпохромна та нормохромна анемія за ГКС збільшують частоту геморагічних подій. Анемія в пацієнтів із ГКС є фактором розвитку повторного тромботичного епізоду.

Ключові слова: анемія, гострий коронарний синдром, ретромбоз, геморагічні ускладнення.

ВСТУП

Одним із потужних чинників, що потенційно спроможний моделювати перебіг гострого коронарного синдрому (ГКС) і збільшує ймовірність виникнення геморагічних ускладнень під час лікування дезагрегантами та антикоагулянтами, є анемія. Частота анемічного синдрому на момент госпіталізації пацієнтів із ГКС варіює від 15,0% до 43,0%. За результатами мета-аналізу, що охоплював 27 досліджень і 233 144 хворих на ГКС, анемія визначається в 19,1% (44 519 осіб) випадків [1].

Відповідно до результатів цілої низки досліджень, анемічний синдром не лише збільшує ймовірність виникнення кровотеч, а й є також потужним предиктором внутрішньогоспітальної летальності, подовження перебування в стаціонарі та скорочення довгострокового виживання хворих.

Розраховано, що за наявності анемії в загальній когорті хворих на ГКС ризик ранньої смерті від будь-якої причини зростає в 2,08 рази ($RR=2,08$; 95% ДІ 1,70-2,55), а ймовірність повторного епізоду гострої ішемії міокарда – в 1,25 рази ($RR=1,25$;

95% ДІ 1,02-1,53). Проте за результатами багатофакторного регресійного аналізу окремих досліджень, що входили в зазначений мета-аналіз, виявлено одну особливість — ризик збільшення смертності від будь-якої причини за наявності анемії серед пацієнтів спостерігався лише в умовах тривалого спостереження (HR=1,49; 95% ДІ 1,23-1,81) і зростав починаючи з 30-го дня після ГКС, зберігаючись протягом 1 року [1]. Зазначимо, що, за даними іншого ретроспективного аналізу, анемію частіше фіксували серед померлих у лікарні хворих на ГКС (60,0%), ніж серед пацієнтів, які вижили (18,0%), що підтверджує предиктивну цінність анемічного синдрому для оцінки ймовірності внутрішньогоспітальної смерті, проте зумовленої ускладненнями перебігу саме основного захворювання [2, 3].

Звертає на себе увагу, що у групах пацієнтів як з анемією, так і без неї, під час лікування ГКС знижувався рівень гемоглобіну з 11,9 г/дл до 11,0 г/дл і від 14,3 г/дл до 13,3 г/дл відповідно [4].

У 57,5% випадків серед пацієнтів із ГКС, в яких на момент госпіталізації визначено нормальний рівень гемоглобіну, впродовж перебування в стаціонарі розвивається анемічний синдром. Серед хворих на ГКС із такою «нозокоміальною» анемією також зафіксовано більші показники захворюваності та смертності протягом 1-річного періоду спостереження порівняно з пацієнтами, які мали нормальні значення гемоглобіну. Найчастіше визначене клінічно пояснення виникнення «нозокоміальної» анемії полягає в наявності у хворих геморагічних подій на терапії ГКС. Проте причини внутрішньолікарняної анемії в хворих на ГКС без встановлених кровотеч під час перебування в стаціонарі й дотепер залишаються погано визначеними. На думку деяких авторів, в 86,5% випадків серед пацієнтів із набутою в стаціонарі анемією немає задокументованої кровотечі на тлі терапії ГКС. Найбільш обґрунтованим поясненням виникнення «нозокоміальної» анемії є вплив прозапальних медіаторів на розвиток клітин еритроїдного паростку та метаболізм заліза [5, 6].

Отже, з огляду на значний внесок анемії в летальність і розвиток ускладнень у пацієнтів із ГКС велике практичне значення має дослідження її поширеності, структури, а також подальше визначення прогностичного значення та напрямів корекції анемічного синдрому як серед контингенту державних службовців, так і в загальній когорті осіб із наведеним нозологічним профілем.

Мета дослідження — визначити внесок анемії у перебіг ГКС і розвиток його ускладнень.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

До дослідження було включено 59 пацієнтів із ГКС, 28 (47,45%) мали ГКС із підйомом сегментом ST (ГКС із ST), а 31 (52,55%) хворий — ГКС без підйому сегмента ST (ГКС без ST). Серед хворих на ГКС чоловіків (64,41%) було більше, ніж жінок (35,59%) (38 і 21 відповідно, $p=0,003$). У загальній когорті пацієнтів із ГКС середній вік становив $68,94 \pm 12,42$ року, хворих на ГКС із ST і на ГКС без ST — $67,53 \pm 11,03$ року та $70,20 \pm 13,61$ року відповідно ($p=0,411$).

Для запобігання упередженості у відборі клінічних випадків для аналізу пацієнтів включали до дослідження за госпітально-орієнтованим принципом — до аналізу ввійшли дані хворих, які лікувались або були консультовані в Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами з 2016 по 2017 рр. Матеріал для дослідження отримано шляхом проспективного обстеження пацієнтів, а також пошуку їх ретроспективних даних.

Проаналізовано клініко-гематологічні дані за результатами дослідження периферичної крові (ПК). Визначено кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та гематокриту, якісні показники клітин крові: середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст Hb в еритроциті (MCH). Дослідження проводили з використанням світлової мікроскопії під масляною імерсією зі збільшенням 90×7 . Дослідження периферичної крові виконували на гематологічному аналізаторі «Micros» (Франція).

За відповідності числового ряду параметричних показників Пуассонівському розподілу його охарактеризували середнім арифметичним (M) із похибкою середньоарифметичного (m). Середні величини в таблицях та тексті наведено у вигляді $M \pm m$. Відмінності між вибірками, розподіленими за нормальним законом, оцінювали за параметричним критерієм Стюдента (t) у двобічному варіанті. Непараметричні показники порівнювали за допомогою точного тесту Фішера в двобічному варіанті (F). Ступінь взаємозв'язку між категоріальними непараметричними показниками виражали у вигляді відносного ризику (BP) із відповідним 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Із метою формалізації процесу визначення оптимальних показників, а також виділення прогностично значущих загальноклінічних, клініко-гематологічних чинників для прогнозування ускладнень перебігу ГКС застосовано дискримінаційний аналіз, який здійснювали за допомогою побудови ROC-кривих.

Загальну ефективність застосування показника для дискримінації будь-якого аналізованого епізоду оцінювали за допомогою визначення площі під ROC-кривою (ППК). Площу під ROC-кривою, що дорівнювала 0,5-0,6, розглядали як свідчення незадовільної моделі, 0,6-0,7 – середньої, 0,7-0,8 – доброї, 0,8-0,9 – дуже доброї, 0,9-1,0 – відмінної. Для оцінки надійності показника для дискримінації груп визначено та проаналізовано його операційні характеристики, а саме: чутливість, специфічність, предиктивну цінність позитивного результату (ПЦПР), предиктивну цінність негативного результату (ПЦНПР).

Вірогідність відмінностей оцінювали за рівнем значущості p . Наявність вірогідних розбіжностей констатували за $p < 0,05$.

Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США), MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Бельгія) та за допомогою програми "Excel" з пакета "Microsoft office 2010".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Анемію серед хворих на ГКС на момент верифікації діагнозу виявлено в 27,11% випадків (16 із 59 осіб), натомість цей показник зростав до 42,37% (25 із 59 осіб) за час перебування пацієнта в стаціонарі. Отже, у 9 (20,93%) хворих без анемічного синдрому на момент госпіталізації (43 особи) виникала нозокоміальна анемія.

На час виписки зі стаціонару виявлено менші середні показники еритроцитів і гемоглобіну порівняно з такими на момент виникнення поточного ГКС із ST або ГКС без ST (табл. 1).

Причиною зростання частоти анемічного синдрому під час перебування в стаціонарі хворих на ГКС у 77,78% (7 із 9 осіб) випадків було виникнення геморагічних ускладнень другого та третього А типу за системою BARC. У 22,22% (2 із 9 осіб) випадків причину появи «внутрішньогоспітального» анемічного синдрому визначено не було.

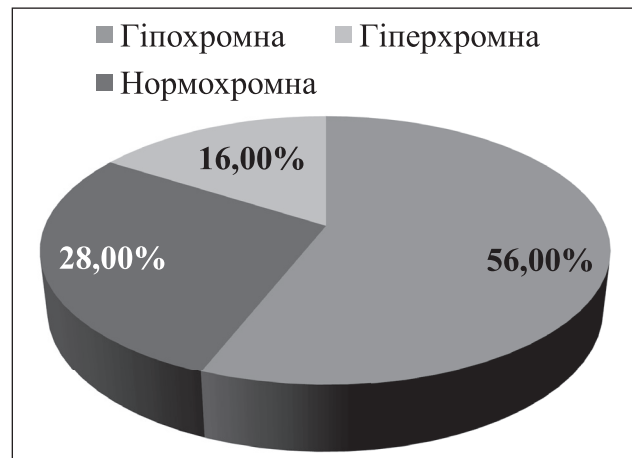


Рис. 1. Структура анемії відповідно до кольорового показника крові в хворих на ГКС після початку їм терапії.

Стратифікація хворих з анемічним синдромом, які підлягали терапії з приводу ГКС, відповідно до значення кольорового показника крові визначила, що з 25 обстежених 14 мали гіпохромну анемію, 7 – нормохромну та 4 – гіперхромну (рис. 1).

Зауважимо, що, на момент встановлення діагнозу ГКС структура анемії була дещо іншою: серед 16 обстежених виявлено 10 випадків гіпохромної анемії, 2 – нормохромної та 4 – гіперхромної (рис. 2).

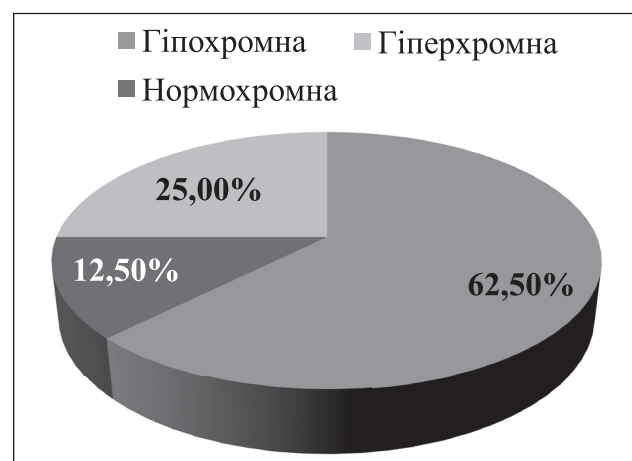


Рис. 2. Структура анемії відповідно до кольорового показника крові у хворих на ГКС на момент верифікації їм діагнозу.

Таблиця 1

Показники кількості еритроцитів і гемоглобіну в хворих на ГКС на момент верифікації діагнозу та виписки зі стаціонару

Показник	На момент верифікації діагнозу	На момент виписки зі стаціонару	p
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,28 \pm 0,89$	$4,16 \pm 0,86$	0,007
Гемоглобін, г/л	$130,69 \pm 23,97$	$125,15 \pm 22,74$	0,0003

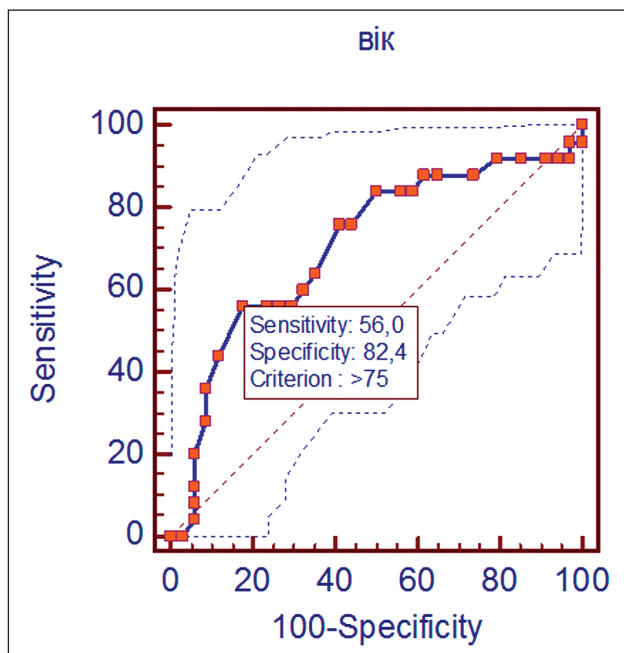


Рис. 3. Дискримінаційне значення віку хворих на ГКС, за якого спостерігається анемія.

Отже, за час перебування в стаціонарі хворих на ГКС структура анемії змінювалася за рахунок відносного збільшення частки нормохромної анемії ($p=0,440$) і зменшення відсотків гіпохромної ($p=0,753$) і гіперхромної анемії ($p=0,688$). Проте різниця між частотами різних за кольоровим показником крові анемії на первинному та повторному обстеженні пацієнтів із ГКС не досягла статистичної значущості.

Проаналізовано, в якій саме віковій групі пацієнтів із ГКС спостерігається анемічний синдром. Доведено, що пацієнти з наявністю анемічного синдрому були значно старшими за хворих без нього ($72,72 \pm 13,50$ проти $66,17 \pm 10,95$, $p=0,044$). Аби визначити найбільш дискримінаційне значен-

ня віку хворих, коли розвивається анемія на тлі ГКС, проведено дослідження з побудовою ROC-кривих, за результатами якого цей вік складав понад 75 років (рис. 3).

Операційні характеристики дискримінаційного значення віку хворих на ГКС, за якого спостерігається анемія, наведено в табл. 2.

За допомогою аналізу площі під ROC-кривою підтверджено, що вік понад 75 років у хворих на ГКС є добрим за ефективністю (ППК=0,70; $p=0,003$) предиктором наявності в них анемії або її розвитку впродовж перебування в стаціонарі. Так, серед пацієнтів віком понад 75 років із ГКС анемія розвивалася частіше, ніж у молодших хворих (14 із 19 проти 11 із 40 осіб, $p=0,001$). Ризик анемічного синдрому у хворих на ГКС віком понад 75 років був більшим у 3,80 раза (95% ДІ 1,57-19,18).

Також визначено частоту випадків анемії, включаючи анемії на час верифікації ГКС та ті, що виникли під час його терапії, у хворих на ГКС із ST та в пацієнтів із ГКС без ST. Не виявлено залежності між анемією у хворих на ГКС та елевациєю сегмента ST. Так, частота анемічного синдрому серед хворих на ГКС із ST дорівнювала 39,28%, а серед пацієнтів із ГКС без ST – 45,16% ($p=0,728$).

Визначено, що серед пацієнтів із ГКС і наявністю гіпохромної та нормохромної анемії (50,00% і 100% відповідно) частіше, ніж у хворих без неї (14,28% проти 17,54% відповідно), виникають геморагічні події (5 із 10 проти 7 із 49 осіб, $p=0,022$ і 2 із 2 проти 10 із 57, $p=0,038$ відповідно).

Також розраховано, що за наявності на момент виникнення ГКС у хворих гіпохромної анемії ризик розвитку геморагічних подій на терапії збільшується в 3,19 раза (95% ДІ 1,35-11,36).

Таблиця 2

Операційні характеристики надійності та ефективності показника віку для дискримінаційного розподілу хворих на ГКС відповідно до наявності в них анемії

Показник	Дискримінаційне значення віку хворих на ГКС, за якого спостерігається анемія
Дискримінаційне значення	> 75 років
Площа під ROC-кривою	0,70 (0,57-0,81)
p	0,003
Чутливість, %	56,0 (45,9-75,6)
Специфічність, %	82,3 (65,5-93,2)
ПЦПР, %	70,0 (45,7-88,1)
ПЦНР, %	71,8 (54,9-85,2)

Проаналізовано вплив анемії на розвиток рекурентних кардіоваскулярних подій. У даному фрагменті дослідження враховували лише випадки анемічного синдрому, визначені в пацієнтів із ГКС на момент встановлення їм діагнозу. Виявлено переважування частоти рекурентних кардіоваскулярних епізодів серед хворих на ГКС з анемією, ніж серед пацієнтів без неї (7 із 16 проти 3 із 43 осіб, $p=0,002$). Зазначимо, що частота повторних кардіоваскулярних подій у пацієнтів з анемією складала 43,75%, а у хворих без неї – 6,97%. Ризик виникнення повторного тромботичного епізоду для хворих з анемією, які перенесли ГКС, виявився в 3,81 раза (95% ДІ 1,86–7,80) вищим, ніж для пацієнтів без неї.

Окремо досліджено внесок анемічного синдрому в збільшення частоти та ризику виникнення порушень ритму. До аналізу включено випадки пароксизмальної або персистуючої фібриляції передсердь та екстрасистолій із різних ектопічних осередків. У когорті хворих на ГКС з анемічним синдромом частота порушень ритму складала 66,67%, тоді як серед пацієнтів без анемії – лише 34,43%, хоча дана різниця не досягла рівня статистичної значущості (4 із 6 проти 12 із 37, $p=0,435$).

Підсумовуючи наведене, можна констатувати, що для всіх хворих на ГКС доцільно проводити періодичний скринінг на наявність анемії через значну ймовірність її розвитку під час терапії, що пов'язано як з виникненням геморагічних ускладнень, так і з етіологічно невизначеними чинниками. У зв'язку з тим, що анемічний синдром у пацієнтів із гострим коронарним синдромом є предиктором геморагічних і нових ішемічних подій, невід-

кладна ініціація лікування анемії дозволяє подовжити життя хворих.

ВИСНОВКИ

1. Під час перебування в стаціонарі в крові хворих на ГКС знижуються кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну порівняно з показниками на момент верифікації поточного ішемічного епізоду.
2. Етіологічним чинником зростання частоти анемічного синдрому під час перебування в стаціонарі хворих на ГКС у 77,78% випадків є виникнення геморагічних ускладнень другого та третього А типу за системою BARC. У 22,22% причину появи «внутрішньогоспітального» анемічного синдрому не визначено.
3. Пацієнти з наявністю анемічного синдрому значно старші за хворих без нього. Вік понад 75 років у хворих на ГКС є добрим за ефективністю (ППК=0,70) предиктором наявності в них анемії або її розвитку впродовж перебування в стаціонарі. Ризик анемічного синдрому для хворих на ГКС віком понад 75 років був більшим у 3,80 раза.
4. У пацієнтів із ГКС і гіпохромною та нормохромною анемією частіше виникають геморагічні події. За наявності на момент виникнення ГКС у хворих гіпохромної анемії ризик розвитку геморагічних подій на терапії зростає в 3,19 раза.
5. Частота повторних кардіоваскулярних подій серед пацієнтів з анемією є значно більшою, ніж серед хворих без неї. Ймовірність виникнення повторного тромботичного епізоду для хворих з анемією, які перенесли ГКС, у 3,81 раза перебільшувала показник хворих без анемії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lawler P. R., Filion K. B., Dourian T. et al. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Am. Heart. J.* 2013. Vol. 165 (2). P. 143–153.
2. Bindra K., Berry C., Rogers J. et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *Q. J. Med.* 2006. Vol. 99. P. 851–862.
3. Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P. et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 2042–2049.
4. Bolińska S., Sobkowicz B., Zaniewska J. et al. The significance of anaemia in patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Kardiol. Pol.* 2011. Vol. 69 (1). P. 33–39.
5. Salisbury A.C., Alexander K.P., Reid K.J. et al. Incidence, correlates and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2010. Vol. 3. P. 337–346.
6. Meron O., Cladellas M., Recasens L. et al. In-hospital Acquired Anemia in Acute Coronary Syndrome. Predictors, In-hospital Prognosis and One-year Mortality. *Rev. Esp. Cardiol.* 2012. Vol. 65 (8). P. 742–748.

REFERENCES

1. Lawler P. R., Filion K. B., Dourian T. (2013). Anemia and mortality in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Am. Heart. J.*, 165 (2), 143–153.
2. Bindra K., Berry C., Rogers J. (2006). Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *Q. J. Med.*, 99, 851–862.
3. Sabatine M. S., Morrow D. A., Giugliano R. P. (2005). Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*, 111, 2042–2049.
4. Bolińska S., Sobkowicz B., Zaniewska J. (2011). The significance of anaemia in patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Kardiol. Pol.*, 69 (1), 33–39.
5. Salisbury A. C., Alexander K. P., Reid K. J. (2010). Incidence, correlates and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 3, 337–346.
6. Meron O., Cladellas M., Recasens L. (2012). In-hospital Acquired Anemia in Acute Coronary Syndrome. Predictors, In-hospital Prognosis and One-year Mortality. *Rev. Esp. Cardiol.*, 65 (8), 742–748.

*Резюме***ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ АНЕМИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА****О.М. Костюкевич, О.Ю. Мищенко, Л.К. Беньковская**Государственное научное учреждение НУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Цель – определить вклад анемий в течение острого коронарного синдрома (ОКС) и развитие его осложнений.

Материал и методы. Проанализированы общеклинические и лабораторно-гематологические показатели 59 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), лечившиеся в Государственном научном учреждении «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами (ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД) в 2016-2017 гг. Методы: общеклинические, лабораторные, статистические.

Результаты. У 9 (20,93%) больных без анемического синдрома (АС) на момент госпитализации возникла нозокомиальная анемия. У 7 из них (77,78%) причиной их в период пребывания в стационаре были геморрагические осложнения, в 2 (22,22%) эпизодах причина не определена. Предиктором развития АС с хорошим уровнем эффективности ($p=0,003$) на момент госпитализации оказался возраст пациента более 75 лет, когда риск возникновения анемии возрастал в 3,80 раза (95% ДИ 1,57-19,18). У пациентов с ОКС и наличием гипохромной и нормохромной анемии (50,00% и 100% соответственно) чаще, чем у больных без неё (14,28% против 17,54%), возникали геморрагические события (5 из 10 против 7 из 49, $p=0,022$ и 2 из 2 против 10 из 57, $p=0,038$). При наличии у больных на момент возникновения ОКС гипохромной анемии риск развития геморрагических событий на терапии составлял 3,19 (95% ДИ 1,35-11,36). Определено превалирование частоты ретромбозов у больных с ОКС и анемией над таковой у пациентов без неё (7 из 16 (43,75%) против 3 из 43 (6,97%) ($p=0,002$)). Риск возникновения повторного тромботического эпизода у больных с анемией, перенесших ОКС, оказался в 3,81 раза (95% ДИ 1,86-7,80) выше, чем у пациентов без неё.

Выводы. У больных с ОКС возраст более 75 лет является предиктором развития АС. Гипохромная и нормохромная анемия при ОКС увеличивают частоту геморрагических событий. Анемия у пациентов с ОКС является фактором риска развития повторного тромботического эпизода.

Ключевые слова: анемия, острый коронарный синдром, ретромбоз, геморрагические осложнения.

Summary

IMPACT OF ANEMIA ON THE CLINICAL COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME

O.M. Kostiukevych, O.Y. Mishcheniuk, L.K. Benkovska

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Objective. The contribution of the anemia on the acute coronary syndrome (ACS) course and complications of there.

Material and methods. Results of clinical and clinic-laboratory parameters of 59 patients with the ACS, who were treated in the State scientific institution "Scientific-practical center of preventive and clinical medicine" of the State administration (2016-2017 y.), were analyzed. Methods: general clinical, laboratorial, statistical.

Results. In 20.93 % (9 persons) patients without the anemia syndrome (AS) at the time of hospitalization (43 persons) the nosocomial anemia had developed. In 77.77 % (7 of 9 people) cases of the incidence of the increasing of the nosocomial AS in the ACS patients due to hemorrhagic complications, the etiology of new 22.23 % (2 out of 9 persons) AS episodes was not defined. The predictor with the "good level" of the efficacy ($p=0.003$) for the development of the AS during hospitalization is the age of over 75 years, which increases the risk of anemia by 3.80 times (95 CI 1.57-19.18). Patients with the ACS and the hypochromic and normochromic anemia (50.00% and 100% respectively), than patients without it (14.28% vs. 17.54% respectively), were more likely to have hemorrhagic events (5 of 10 versus 7 of 49; $p = 0.022$ and 2 of 2 versus 10 of 57; $p=0.038$ respectively). Subject to availability at the time of the ACS occurrence of the hypochromic anemia, the risk of developing hemorrhagic events in therapy is 3.19 (95 % CI 1.35-11.36). The prevalence of re-thromboses is higher in the ACS patients with the anemia, than in patients without it (7 of 16 (43.75 %) versus 3 of 43 (6.97%) persons; $p=0.002$). The risk of the thrombotic episodes recurrence in ACS patients with the anemia in 3.81 times (95% CI 1.86-7.80) higher, than in persons without it.

Conclusions. The age over 75 years in ACS patients is the predictor of the AS development. In ACS the hypochromic and normochromic anemia increases the incidence of hemorrhagic events. In addition, the anemia in patients with the ACS is the factor of the thrombotic episode recurrent.

Keywords: anemia, acute coronary syndrome, re-thrombosis, hemorrhagic complications.

Інформація про авторів знаходиться в редакції.

Дата надходження до редакції 26.03.2018 р.

ЛАПАРОСКОПІЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ЛІКУВАННІ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Мета дослідження – оцінка власних результатів лікування хворих із грижами стравохідного отвору діафрагми шляхом лапароскопічної крурорафії, фундоплікації за Nissen.

Матеріал і методи. За допомогою лапароскопічної технології проліковано 100 пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми в період з 2011 по 2018 рік у клініці Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. Серед них було 67 жінок і 33 чоловіки. Середній вік склав $55,3 \pm 1,3$ року.

Результати. Усі пацієнти пройшли обстеження в повному обсязі на передгоспітальному етапі. Діагноз підтверджували на підставі клінічних даних і результатів додаткових методів обстеження (фіброгастроудоденоскопія, комп'ютерна томографія, рентгеноскопія стравоходу та шлунка з використанням контрастної речовини). Госпіталізацію проводили в день виконання оперативного втручання. В усіх випадках виконано крурорафію, фундоплікацію за Nissen. Тривалість операції в середньому складала $150 \pm 4,6$ хв. У 12 випадках подовження тривалості операції було пов'язано з виконанням симультанних операцій (у 9 випадках – холецистектомії, в 3 випадках – лапароскопічної пластики пупкової грижі). В ранній поопераційний період ускладнення зафіксовано в 1 випадку, коли виникла потреба в повторному оперативному втручанні через непрохідність стравоходу. Активацію пацієнтів проводили з першої доби. У переважній більшості випадків поопераційний період перебігав без ускладнень. Явища дисфагії спостерігали в 2 пацієнтів за умов швидкого відновлення фізіологічного харчування. Середня тривалість перебування у стаціонарі складала $3,3 \pm 0,1$ доби. За період подальшого спостереження (від 1 місяця до 7 років) виявлено 2 випадки рецидиву захворювання; одна 1 пацієнтка відмовилася від повторної операції, іншій проведено повторне оперативне втручання.

Висновок. Операцію в обсязі крурорафії, фундоплікації за Nissen можна вважати операцією вибору в лікуванні пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми.

Ключові слова: грижа стравохідного отвору діафрагми, крурорафія, фундоплікація за Nissen.

ВСТУП

Грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) серед хірургічних пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту різних вікових груп складають до 30% [1, 2, 5]. Значну роль в їх розвитку відіграють конституційна слабкість сполучної тканини та формування вікових змін в організмі у вигляді розширення стравохідного отвору діафрагми та ослаблення фасціальної фіксації до нього стравоходу. Тому хітальні грижі розвиваються переважно у дорос-

лих людей як наслідок інволютивних анатомічних змін тканин, що формують стравохідний отвір діафрагми [1, 4].

Через розмаїття клінічних проявів, часте поєднання з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту діагностика ГСОД має певні труднощі. Для встановлення діагнозу виконується рентгенографія стравоходу з використанням барію сульфату, фіброгастроудоденоскопії, езофагоманометрії для дослідження моторики стравоходу, добова рН-метрія.

Одним з основних ускладнень ГСОД і частим супутнім діагнозом є гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), що розвивається, за даними різних авторів, в 35-95% хворих [3, 6]. Основними клінічними проявами її є печія, дисфагія, що супроводжуються болем в епігастральній ділянці та за грудниною. Пацієнти тривало лікуються в гастроентерологів і терапевтів, приймаючи антацидні та антисекреторні препарати. Як показує досвід, таке лікування дозволяє зменшити частоту рецидивів захворювання, але приводить лише до тимчасового поліпшення самопочуття. З часом після консервативного лікування виникають симптоми рецидиву шлунково-кишкового рефлексу, які нерідко ускладнюються стенозом або рубцевою деформацією стравоходу [2, 4, 5].

Показаннями до операції за встановленого діагнозу ГСОД є неефективність консервативного лікування, наявність ускладнень (езофагіт, виразки та ерозії стравоходу, кровотечі), великі розміри грижі або її фіксація в гризових воротах, параезофагеальна ковзна грижа (високий ризик защемлення). Хірургічне лікування ГСОД полягає у виконанні фіксації кардіального відділу шлунка та стравоходу, загостренні кута Гісса, тобто створення особливого антирефлюксного механізму. «Золотим стандартом» в антирефлюксній хірургії вважається крурорафія, фундоплікація за Nissen, який запропонував створювати під час операції «манжетки» з мобілізованої частини дна шлунка навколо стравоходу.

У зв'язку з даними обставинами вирішення питання про хірургічний метод лікування пацієнтів із ГСОД, надто ускладненим ГЕРХ, викликає особливий науковий і практичний інтерес. А широке впровадження мініінвазивних технологій дозволяє не лише мінімізувати хірургічну травму, а й прискорити одужання пацієнта та скоротити термін його перебування на лікарняному ліжку.

Мета дослідження — оцінка власних результатів лікування хворих із грижами стравохідного отвору діафрагми шляхом лапароскопічної крурорафії, фундоплікації за Nissen.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

За період з 2011 по 2018 рік у клініці Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами прооперовано 100 пацієнтів із ГСОД. Серед них було 67 жінок і 33 чоловіки, середній вік склав $55,3 \pm 1,3$ року.

Усіх пацієнтів було госпіталізовано в плановому порядку в день виконання оперативного втручання після стандартного передопераційного обстеження. На передгоспітальному етапі їх було оглянуто хірургом, анестезіологом, лікарями суміжних фахів у випадках виявлення супутніх хронічних захворювань. Діагноз ГСОД виставляли на підставі клінічних даних і результатів спеціальних досліджень — фіброгастроудоденоскопії, комп'ютерної томографії, рентгеноскопії стравоходу та шлунка з контрастуванням.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В усіх випадках виконували оперативне втручання в обсязі крурорафії, фундоплікації за Nissen під ендотрахеальним наркозом. Для оцінки результатів ефективності лікування хворих із ГСОД використовували такі критерії: тривалість оперативного втручання, частота виникнення ускладнень на інтра- та поопераційному етапах, середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні та частота виникнення рецидивів захворювання (табл. 1).

Середня тривалість оперативних втручань склала $150 \pm 4,6$ хв. у 12 випадках тривалість оперативного втручання було збільшено в зв'язку з необхідністю виконання симультанних оперативних втручань: у 3 випадках — лапароскопічної пластики пахової грижі, в 9 — холецистектомії). У поопераційний період проводили знеболення ненаркотичними анальгетиками протягом 1-2 діб (за наявності больових відчуттів), застосовували антисекреторні та обволікаючі препарати з метою зменшення місцевого набряку в ділянці операції (протягом 7-10 діб). У більшості випадків поопера-

Таблиця 1

Результати лікування пацієнтів із ГСОД (n=100)

Критерій оцінки	Результат
Середня тривалість операції, хв.	$150 \pm 4,58$
Середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні, ліжко-дні	$3,3 \pm 0,1$
Кількість випадків дисфагії в ранній поопераційний період	2 (2%)
Кількість рецидивів	2 (2%)

ційний період перебігав без ускладнень. Дисфагія виникла у 2 пацієнтів на тлі швидкого відновлення фізіологічного харчування. Середній термін перебування у стаціонарі склав $3,3 \pm 0,1$ доби. Активізацію пацієнтів починали в день операції. В 1 випадку за добу після оперативного втручання виникла потреба в повторній операції через виражені явища дисфагії. Після ослаблення «муфти» навколо шлунка самопочуття пацієнтки поліпшилось, явища дисфагії зникли.

Впродовж подальшого спостереження (терміном від 1 місяця до 7 років) виявлено 2 випадки рецидиву захворювання: одна пацієнтка відмовилась від повторної операції, іншій проведено повторне оперативне втручання.

ВИСНОВОК

На підставі отриманих результатів виконання лапароскопічних втручань із приводу гриж стравохідного отвору діафрагми, надто ускладнених рефлюкс-езофагітом, можна дійти висновку про високу ефективність і безпечність такого методу лікування для пацієнтів. Методика формування фундоплікаційної манжети за Nissen є ефективною щодо усунення симптомів гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, адже така циркуляторна манжетка має виражені антирефлюксні властивості. Саме тому операцію в обсязі крурорафії, фундоплікації за Nissen можна вважати «золотим стандартом» у лікуванні пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоров И. В., Сигал Е. И., Славин Л. Е. Эндоскопическая хирургия. М. ГОЭТАР-Медиа, 2009. 584 с.
2. Васнев О. С. Взлеты и падения антирефлюксной хирургии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 6. С. 48–51.
3. Маев И. В., Юренев Г. Л., Дичева Д. Т., Данилин А. Г., Биткова Е. Н. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012. № 1. С. 15–18.
4. Максимова К. И. Результаты эндоскопического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Международный журнал экспериментального образования*. 2017. № 3. С. 39–41.
5. Чистяков Д. Б., Мовчан К. Н. Эндовидеохирургические технологии лечения больных грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, осложненной гастроэзофагеальным рефлексом. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 4.
6. Лунделл Л. Хирургическое лечение ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. Специальный выпуск. 2004. № 5. С. 42–45.

REFERENCES

1. Fedorov I.V., Sigal E. I., Slavin L. E. (2009). Endoscopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. Moscow, 584.
2. Vasnev O. S. (2010). Vzlety i padeniya antireflyuksnoy hirurgii [The ups and downs of anti-reflux surgery]. *Experimental and clinical gastroenterology*, 6, 48–51.
3. Mayev I. V., Yurenev G. L., Dicheva D. T., Danilin A. G., Bitkova E. N. (2012). Puulmonologicheskaya maska gastroezofagealnoy reflyuksnoy bolezni [Pulmonary mask of gastroesophageal reflux disease]. *Prisoner of Tsonilium Meditsum. Gastrectomy*, 1, 15–18.
4. Maksimova K. I. (2017). Rezyltati endoskopicheskogo lecheniya grizh pishchevodnogo otverstiya diafragmy. [Results of endoscopic treatment of hiatal hernia]. *International Journal of Experimental Education*, 3, 39–41.
5. Chistyakov D. B. Movchan K. N. (2016) Endovideohirurgicheskiye tehnologii lecheniya bolnih grizhey pishchevodnogo otverstiya diafragmi oslozhnennoy gastroezofagealnim reflyuksom [Endovideosurgical technologies for treating patients with hernia of the esophageal opening of the diaphragm complicated by gastroesophageal reflex]. *Modern problems of science and education*, 4.
6. Lundell L. (2004). Hirurgicheskoye lecheniye GERD [Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease GERD]. *Experimental and clinical gastroenterology*. Special issue, 5, 42–45.

*Резюме***ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ
ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ****М.М. Сербул, С.А. Шептуха, О.А. Яскевич**

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»

Государственного управления делами, Киев, Украина

Цель исследования – оценка собственных результатов лечения пациентов с грыжами пищевода отверстия диафрагмы путем лапароскопической крурорафии, фундопликации по Nissen.

Материал и методы. Представлены результаты лапароскопического лечения 100 пациентов с грыжами пищевода отверстия диафрагмы (ГПОД) за период с 2011 по 2018 год в клинике Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами. Среди них было 67 женщин и 23 мужчины. Средний возраст составил $55,3 \pm 1,3$ года.

Результаты. Все пациенты были обследованы в полном объеме на догоспитальном этапе. Диагноз подтверждали на основании клинических данных и результатов дополнительных методов исследования – фиброгастроуденоскопит, компьютерной томографии, рентгеноскопии пищевода и желудка с использованием контрастного вещества. Госпитализацию проводили в день выполнения оперативного вмешательства. Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство в объеме крурорафии, фундопликации по Nissen. Длительность операции в среднем составила $150 \pm 4,6$ мин. В 12 случаях увеличение продолжительности операции было связано с выполнением симультанных операций (в 9 случаях – холецистэктомии, в 3 – лапароскопической пластики пупочной грыжи). В ранний послеоперационный период осложнения зафиксированы в 1 случае, когда возникла необходимость в повторном оперативном вмешательстве из-за непроходимости пищевода. Активацию пациентов проводили с первых суток. В большинстве случаев послеоперационный период протекал без осложнений. Явления дисфагии наблюдались у 2 пациентов в случаях быстрого восстановления физиологического питания. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $3,3 \pm 0,1$ суток. В период дальнейшего наблюдения (сроком от 1 месяца до 7 лет) выявлено 2 случая рецидива заболевания: одна пациентка отказалась от повторной операции, второй было выполнено повторное оперативное вмешательство.

Вывод. Операцию крурорафию, фундопликацию по Nissen можно считать операцией выбора в лечении пациентов с грыжами пищевода отверстия диафрагмы.

Ключевые слова: грыжа пищевода отверстия диафрагмы, крурорафия, фундопликация по Nissen.

Summary

APPLICATION OF LAPAROSCOPIC TECHNOLOGES FOR THE TREATMENT OF HIATAL HERNIA

M.M. Serbul, S.A. Sheptukha, O.A. Yaskevich

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Objective: to evaluate the own results of the treatment of patients with hiatal hernia by laparoscopic crurorrafy, Nissen fundoplication.

Material and methods. The paper presents the results of laparoscopic treatment of 100 patients with hiatal hernia for the period from 2011 to 2018 in the Department of Minimally Invasive Surgery of the State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Affairs Department. Among them were 67 women and 23 men. The average age was 55.3 ± 1.3 years.

Results. All patients were examined in full at the prehospital stage. The diagnosis was confirmed on the basis of clinical data and the results of additional methods of fibrogastroduodenoscopy, computed tomography. fluoroscopy of the esophagus and stomach using a contrast agent). Hospitalization was performed on the day of the operation. All patients underwent surgery in the volume of crurorrafy, Nissen fundoplication. The duration of the operation averaged 150 ± 4.6 minutes. In 12 cases, lengthening the duration of the operation was associated with the performance of simultaneous operations (in 9 cases – cholecystectomy, in 3 cases – laparoscopic umbilical hernia repair). In the early postoperative period, complications arose in 1 case when the need arose for repeated surgical intervention due to obstruction of the esophagus. Patients were activated from the first day. In most cases, the postoperative period was uneventful. Dysphagia was observed in 2 patients in cases of rapid recovery of physiological nutrition. The average length of hospital stay was 3.3 ± 0.1 days. During the period of further observation (for a period from 1 month to 7 years), 2 cases of relapse were detected. As a result, 1 patient refused to re-operation and the second was performed repeated surgery.

Conclusion. According to the authors, the operation of crurorrafy, Nissen fundoplication, is the operation of choice in the treatment of hiatal hernia.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, registry.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 16.10.2018 р.*

УДК 616-083.98-085.2
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.10

В.И. Черний

СБАЛАНСИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ В ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ. РЕЗЕРВНАЯ ЩЕЛОЧНОСТЬ. ИДЕАЛЬНЫЙ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами

Резюме

В лекции охарактеризованы различные виды метаболического ацидоза, имеющие различные причины, механизмы формирования и, следовательно, тактику лечения, – кетоацидоз и молочнокислый ацидоз. В свою очередь, кетоацидоз разделяется на диабетический и недиабетический. Диабетический кетоацидоз – это комплекс расстройств метаболизма, характеризующийся гипергликемией, ацидозом и кетонемией, является итогом абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности. Недиабетический кетоацидоз связан с синдромом циклической рвоты у детей и взрослых (Cyclic Vomiting Syndrome). Лактат-ацидоз – универсальное патологическое состояние, которое развивается в условиях гипоксии (как острой, так и хронической). Существуют другие причины метаболического ацидоза: гиперхлоремический, лекарственно индуцированный, при отравлениях (салицилаты) и т.д. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание (бикарбонат), создают дилуционный ацидоз. Неконтролируемая инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными плазмозаменителями также способна привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. Дилуционный ацидоз можно предотвратить, используя адекватные концентрации предшественников бикарбоната – метаболизируемых анионов для замещения НСО-3. В качестве метаболизируемых оснований (носителей резервной щелочности) используются следующие анионы органических кислот: ацетат (уксусная кислота), лактат (молочная кислота), малат (яблочная кислота). Использование только кристаллоидных растворов связано с повышенным риском увеличения объема межклеточной жидкости, что может привести к органной недостаточности при проведении анестезии и интенсивной терапии. Длительное использование больших объемов коллоидных растворов связано с повышенным риском развития различных побочных эффектов, при наличии показаний они должны применяться только в рекомендуемых дозировках. Наиболее эффективными и безопасными при заболеваниях, сопровождающихся развитием метаболического ацидоза, являются комплексные инфузионные растворы, содержащие натрия лактат (Реосорбилакт, Сорбилакт) и натрия ацетат (Ксилат, Глюксил), натрия ацетат и малат (Рингер Малат). До настоящего времени не создан «идеальный» состав «сбалансированного» плазмозаменителя.

Ключевые слова: сбалансированные растворы, коллоидные растворы, кристаллоидные растворы, резервная щелочность, гиперхлоремический ацидоз.

ВВЕДЕНИЕ

В своей практике анестезиолог и врач интенсивной терапии часто сталкиваются с двумя основными видами метаболического ацидоза, имеющими различные причины, механизмы формирования и, следовательно, тактику лечения, – кетоа-

цидозом и молочнокислым ацидозом. В свою очередь, кетоацидоз разделяется на диабетический и недиабетический [1].

Диабетический кетоацидоз – это комплекс расстройств метаболизма, характеризующийся гипергликемией, ацидозом и кетонемией, является ито-

гом абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности.

Существующие представления об этиологии недиабетического кетоацидоза, связанного с синдромом циклической рвоты у детей и взрослых (Cyclic Vomiting Syndrome), базируются на понимании главного триггерного фактора, а именно — относительного или абсолютного недостатка углеводов и/или преобладании кетогенных аминокислот и жирных кислот в обеспечении энергетических потребностей организма.

Лактат-ацидоз — универсальное патологическое состояние, которое развивается в условиях гипоксии (как острой, так и хронической). Лактат образуется путем расщепления пирувата с помощью фермента лактатдегидрогеназы:



Существуют другие причины метаболического ацидоза: гиперхлоремический, лекарственно индуцированный, при отравлениях (салицилаты) и т.д.

Несомненный клинический интерес представляет гиперхлоремический ацидоз. Причины гиперхлоремического ацидоза могут быть почечными и внепочечными [2-4]. При простом гиперхлоремическом ацидозе происходят реципрокные изменения концентраций HCO_3^- и Cl^- , и анионный интервал не увеличивается. Повышение анионного интервала свидетельствует о смешанном нарушении кислотно-основного состояния (КОС).

Чтобы выяснить причину гиперхлоремического ацидоза, вычисляют анионный интервал мочи = $(\text{Na}^+) \text{ мочи} + (\text{K}^+) \text{ мочи} - (\text{Cl}^-) \text{ мочи}$. Если в моче не повышена концентрация не измеряемых анионов (кетоновых тел, лекарственных средств и их метаболитов), то анионный интервал мочи отражает концентрацию ионов аммония. При повышении их экскреции анионный интервал мочи становится отрицательным, что указывает на внепочечные причины ацидоза (потеря HCO_3^- при поносе) [2]. Другой внепочечной причиной гиперхлоремического ацидоза является парентеральное питание с избытком хлоридов аминокислот и недостатком веществ, при метаболизме которых образуется HCO_3^- (например, ацетата).

Наиболее вероятная причина гиперхлоремического ацидоза без отрицательного анионного интервала мочи — заболевание почек, например почечный канальцевый ацидоз. Почечный дистальноканальцевый ацидоз может быть самостоятельным наследственным заболеванием или возникает вто-

рично, например, при синдроме Шегрена или миеломной болезни. После трансплантации почки возможен как проксимальноканальцевый ацидоз, так и дистальноканальцевый ацидоз. При хроническом отторжении трансплантата чаще возникает дистальноканальцевый ацидоз [5]. Большое значение в развитии гиперхлоремического метаболического ацидоза придается инфузионной терапии, связанной с переливанием больших доз изотонического раствора натрия хлорида. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание (бикарбонат), создают дилуционный ацидоз, поскольку вливание подобного раствора уменьшает концентрацию HCO_3^- (буферного основания) во всем внеклеточном пространстве, тогда как парциальное давление CO_2 (буферной кислоты) остается постоянным. Неконтролируемая инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными плазмозаменителями также способна привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза [5]. Резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что дилуционный ацидоз предсказуем и определяется как ятрогенное нарушение, вызываемое разбавлением бикарбоната во всем внеклеточном пространстве, которое может быть связано с гиперхлоремией, если гемодилюция вызвана вливанием гиперхлоремического раствора.

Для объяснения патогенеза гиперхлоремического ацидоза использована физико-химическая концепция, предложенная Питером Стюартом в 1983 году, существенно дополняющая традиционный подход, основанный на уравнении Гендерсона-Гассельбаха [6]. Главными задачами механизмов кислотно-основного гомеостаза являются уравнивание скорости выведения ионов H^+ из организма с темпами их образования (физиологическая регуляция) и буферирование, поддерживающее концентрацию H^+ в области физиологических значений (физико-химическая регуляция). Наиболее важный внеклеточный буфер организма — бикарбонатная буферная система, основным уравнением которой является уравнение Гендерсона-Гассельбаха:

$$pH = pK + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}.$$

Линеаризованная номограмма Зигаард-Андерсена, при помощи которой производится расчет параметров КОС, является графическим выражением этого уравнения [6]. Поскольку pK (константа диссоциации угольной кислоты), равная 6,1, является постоянной величиной, организм решает проблему поддержания постоянства pH за счет регуля-

ции взаимоотношений между числителем и знаменателем. При

$$\left[\text{HCO}_3^- \right] / \left[\text{H}_2\text{CO}_3 \right] = 20/1 \quad \text{pH} = 7,4.$$

Физиологическая регуляция кислотно-основных расстройств основана на изменении скорости производства и элиминации углекислоты и бикарбоната. Изменение pCO_2 крови зависит в первую очередь не от интенсивности образования углекислоты, а от работы внешнего дыхания. Что касается бикарбоната, то его концентрация зависит от большего количества факторов: даже при нормальной скорости образования его и утилизации в биохимических процессах и отсутствии препятствий к выведению концентрация анионов бикарбоната, тем не менее, может изменяться в широких пределах в зависимости от электролитного состояния крови [6]. Тесная взаимосвязь между метаболическими параметрами кислотно-основного гомеостаза и электролитным статусом среды обусловлена положением о равенстве суммарных зарядов катионов и анионов, именуемым «законом электронейтральности».

Исходя из этого, наилучшим способом оценки анионно-катионного состояния и тесно связанного с ним метаболического звена системы КОС является анализ диаграммы Гэмбла [1], которая служит графическим изображением закона электронейтральности. Применительно к плазме крови диаграмма, выраженная в виде формулы, имеет вид:

$$\begin{aligned} & \left[\text{Na}^+ \right] + \left[\text{K}^+ \right] + \left[\text{Ca}^{2+} \right] + \left[\text{Mg}^{2+} \right] = \\ & = \left[\text{Cl}^- \right] + \left[\text{HCO}_3^- \right] + \left[\text{Prot}^- \right] + \left[\text{anion gap}^- \right] \quad (\text{мэкв/л}), \end{aligned}$$

где: $\left[\text{Prot}^- \right]$ — концентрация ионов белка;

$\left[\text{anion gap}^- \right]$ — концентрация неопределяемых анионов

С учетом

$$\left[\text{HCO}_3^- \right] + \left[\text{Prot}^- \right] = \text{BB}_{\text{плазмы}},$$

$$\text{BB}_{\text{плазмы}} = \text{NBB}_{\text{плазмы}} + \text{BE}_{\text{плазмы}},$$

$$\left[\text{K}^+ \right] + \left[\text{Ca}^{2+} \right] + \left[\text{Mg}^{2+} \right] \approx \left[\text{anion gap}^- \right]$$

формула приобретает вид:

$$\left[\text{Na}^+ \right] = \left[\text{Cl}^- \right] + \text{NBB}_{\text{плазмы}} + \text{BE}_{\text{плазмы}},$$

где все члены представлены в молярных концентрационных единицах (ммоль/л).

Как известно, $\text{NBB}_{\text{плазмы}} = 42$ ммоль/л [1]. Таким образом, сопоставляя значения $\left[\text{Na}^+ \right]$, $\left[\text{Cl}^- \right]$ и $\text{BE}_{\text{плазмы}}$, можно оценить электролитные предпосылки формирования той или иной формы кислотно-основного дисбаланса (точнее, его метаболического звена). В первую очередь это касается метаболического алкалоза, поскольку в генезе ацидозов ведущее значение имеют гипоксия, образование патологических кислот и недостаточное выведение нелетучих кислот почками, а не ионные диспропорции. Анион бикарбоната, всегда образующийся в достаточных количествах за счет метаболизма, компенсирует дефицит других анионов при потерях хлоридов или избытке натрия. Роль связующего звена между КОС и электролитным балансом бикарбонат выполняет благодаря своей высокой функциональной гибкости: концентрации «фиксированных» ионов (натрий, калий, хлориды, остаточные анионы) не могут быстро изменяться, в то время как уровень HCO_3^- может существенно колебаться в зависимости от дыхания, буферной емкости и наличия катионов.

В 1983 году П. Стюарт применил другой подход к изучению кислотно-основного состояния, который учитывал изменения ряда переменных, независимо регулирующих pH плазмы. При оценке КОС согласно Стюарту выделяют так называемое «рабочее» пространство: интерстиций, плазма и эритроциты (IPE — Interstitium, Plasma and Erythrocytes). Он предположил, что на pH плазмы влияют три независимых фактора: pCO_2 , разность сильных ионов (SID — strong ion difference) — представляет собой разность зарядов между сильными катионами (натрий, калий, магний и кальций) и анионами (хлорид, сульфат, лактат и другие) плазмы и сумма всех отрицательных зарядов слабых кислот плазмы (Atot) (представляет собой общую концентрацию стабильных буферов, альбумина, глобулинов и фосфата) [7]. Уравнение Стюарта можно записать в виде, аналогичном уравнению Гендерсона-Гассельбаха:

$$\text{pH} = \text{pKi} + \log[\text{SID} - \text{Atot} / (1 + 10^{\text{pKa} - \text{pH}})] / (\text{S} \times \text{pCO}_2).$$

При нормальном значении pH плазмы альбумин несет слабый отрицательный заряд, который может влиять на буферизацию ионов водорода. То же утверждение верно и для фосфатов, но их концентрация настолько мала, что они не обладают существенным эффектом буферизации. Соответственно, уравнение Стюарта учитывает роль альбумина, фосфата и других буферов в формировании КОС.

Физиологическое значение SID составляет примерно 40 мэкв/л (зависит преимущественно от разности между ионами натрия и хлора). С учетом

закона электронейтральности (сумма положительных зарядов равна сумме отрицательных зарядов), величина SID также равна сумме зарядов слабых анионов в организме, а именно бикарбоната (HCO_3^-), альбумината и фосфата. Указанное уравнение для раствора, не содержащего белка и фосфата ($\text{Atot} = 0$ и $\text{SID} = \text{HCO}_3^-$), можно представить в виде:

$\text{pH} = \text{pKi} + \log([\text{HCO}_3^-] / (\text{S} \times \text{pCO}_2))$, то есть уравнения Гендерсона-Хассельбаха. Хотя оба уравнения одинаковы с математической точки зрения, они отличаются по существу: только в уравнении Гендерсона-Хассельбаха бикарбонат служит единственной переменной, от которой зависит изменение кислотности, тогда как в уравнении Стюарта этот ион не служит определяющим фактором колебания pH.

Эти различные точки зрения до настоящего времени служат предметом споров в литературе [8, 9]. Тем не менее, в уравнении Стюарта отчетливо показана роль альбумина плазмы, уровень которого часто снижается у пациентов отделений интенсивной терапии, в изменении кислотности плазмы. Более того, если посчитать правильным упрощенное уравнение Стюарта, объяснение развития метаболического ацидоза после введения больших доз изотонического раствора натрия хлорида следующее: так как содержание ионов натрия и хлора в этом растворе одинаково (154 мэкв), SID раствора равна 0. Разбавляя плазму, изотонический раствор натрия хлорида снижает ее SID (в норме равную 40 мэкв/л), что автоматически приводит к снижению pH. С этой точки зрения «сбалансированные» плазмозаменители должны иметь SID 40 мэкв/л. Однако уравнение Стюарта показывает, что разведение плазмы изотоническим раствором натрия хлорида также снижает Atot путем снижения общего альбумина, что приводит к повышению pH. SID «сбалансированного» плазмозаменителя должна, следовательно, составлять около 24 мэкв/л, при этой разнице будет компенсирован алкалоз, связанный со снижением Atot [10].

Следовательно, физико-химическая концепция, предложенная Питером Стюартом, объясняет патогенез инфузионного гиперхлоремического метаболического ацидоза. SID изотонического солевого раствора равна нулю, вливание его в больших количествах приведет к «разбавлению» SID плазмы и снижению значения pH. Таким образом, метаболический гиперхлоремический ацидоз — это снижение SID плазмы, связанное с увеличением концентрации хлорида. Более того, уравнение Стюарта показывает, что инфузия изотонического солевого раствора также приведет к разбавлению альбумина и снижению Atot , что приведет к росту pH. В соответствии с уравнением Стюарта, физио-

логический раствор с SID 40 мэкв/л приведет к развитию метаболического алкалоза. Как показали T.J. Morgan и соавторы, для исключения такого рода эффектов сбалансированный раствор должен иметь SID, равную 24 мэкв/л [7]. Следует отметить, что сбалансированные растворы, содержащие органические анионы (например, лактат, ацетат, глюконат, пируват или малат) в условиях *in vitro* имеют SID, равную 0, как и изотонические солевые растворы. *In vivo* метаболизм этих анионов повышает SID и снижает осмолярность раствора.

Несмотря на наличие разнообразных по составу и свойствам полиионных растворов для внутривенного введения, 0,9% раствор натрия хлорида остается наиболее часто используемым электролитным раствором для инфузионной терапии. Однако известные отрицательные свойства так называемого «физиологического раствора» привели к поиску сбалансированного раствора, который избавляет от риска ятрогенных нарушений. Сбалансированный электролитный раствор должен иметь ионную структуру, аналогичную плазме, быть изотоничным по отношению к плазме, достигать физиологического кислотно-основного баланса бикарбонатными или метаболизирующимися анионами.

Установлено, что при введении пациенту любая инфузионная жидкость, не содержащая бикарбонатный ион (HCO_3^-), создает дилуционный ацидоз. Причем степень дилуционного ацидоза зависит от введенного объема и скорости вливания. Важным показателем инфузионного раствора является потенциальный избыток оснований (BE_{pot} , ммоль/л), показывающий количество бикарбонатного иона (HCO_3^-), которое потенциально может поглощаться или высвобождаться в организме после введения и метаболизма носителей резервной щелочности (метаболизируемых анионов). Эта величина получается путем добавления BE крови (24 ммоль/л) со знаком минус к сумме метаболизируемых анионов в растворе с учетом их валентности. Поэтому BE_{pot} был определен в 2002 году и применен к большому количеству инфузионных растворов [7]. Таким образом, потенциальный избыток оснований (BE_{pot} , ммоль/л) сбалансированного раствора должен стремиться к 0 ммоль/л.

Поскольку бикарбонат с трудом можно поддерживать в стабильном состоянии в обычных инфузионных растворах или хранить во флаконах, в большинстве растворов он был заменен так называемыми предшественниками бикарбоната. Кроме того, бикарбонат натрия нельзя использовать в инфузионных растворах, содержащих кальций, или смешивать с ним, поскольку быстро образуется осадок карбоната кальция.

Дилуціонний ацидоз можна предотвратить, використовуючи адекватні концентрації предшественників бикарбоната — метаболізуємих аніонів для заміщення HCO_3^- . В якості метаболізуємих основань (носітелів резервної щелочності) можуть використовуватися наступні аніони органічних кислот: ацетат (уксусна кислота), лактат (молочна кислота), глюконат (глюкуронова кислота), малат (яблучна кислота) і цитрат (лимонна кислота). Поглинаючи в процесі метаболізму іони H^+ і кисень, ці аніони метаболізуються в неповрежденній печінці (в основному лактат) або в м'язах (в основному ацетат і малат) з отриманням HCO_3^- . При pH 7,4 угольна кислота (H_2CO_3) є єдиним джерелом іонів H^+ для організму (при надходженні в низькій концентрації 1,2 ммоль/л H_2CO_3 може вільно синтезуватися з $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$). Отже, HCO_3^- звільняється в еквімолярних кількостях. З кожного моля окисненого ацетату, глюконату або лактату отримується один моль бикарбонату, тоді як при окисненні кожного моля малату або цитрату отримується 2 або 3 моля бикарбонату відповідно [6].

Якщо інфузійна рідина містить метаболізуємі аніони в концентраціях, перевищують недолік бикарбонату, ймовірно наслідком буде інфузійно індукований алкалоз, називаний «реактивним алкалозом».

В. Tavernier і співавтори відзначають, що в останнє час більше уваги приділяють так званому «сбалансованим розчинам» і «сбалансованим коллоїдним розчинам». Чрезмерне використання ізотонічного розчину призводить до розвитку гіперхлоремічного ацидозу, який вважають можливим побічним ефектом використання всіх рідин на основі ізотонічного розчину. Смертність, пов'язана з використанням цих препаратів, служить в даний час предметом дискусій. Цей ефект має середню вираженість і триває відносно недовго, мінімізувати ймовірність виникнення подібного побічного ефекту можна, використовуючи коллоїдні розчини. На даний час не отримано доказів, свідуючих на користь систематичного використання повністю «сбалансованої» стратегії інфузійної терапії. Нарешті, в даний час не існує «ідеального» замісника плазми [11].

Використання тільки кристаллоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком збільшення об'єму міжклітинної рідини, що може призвести до органної недостатності при проведенні анестезії і інтенсивної терапії. Довготривале

використання великих об'ємів коллоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком розвитку різних побічних ефектів, при наявності показань вони повинні застосовуватися тільки в рекомендованих дозуваннях [12].

Актуальним є питання оптимізації процесу доставки кисню до тканин, який також впливає на прогноз, особливо у важко хворих пацієнтів. Однак показання до використання методів покращення доставки кисню, тривалість їх застосування і необхідні препарати слід дуже уважливо оцінювати, так як надмірна оптимізація може призвести до небажаних наслідків [13].

Загальноприйнято, що гіперхлоремічний гіперволемічний ацидоз — це побічний ефект проведення інфузійної терапії ізотонічними розчинами кристаллоїдів в великих об'ємах. Ефект тимчасовий і зворотний, розвитку якого легко уникнути, замінивши частину кристаллоїдів на коллоїди. Відсутні достовірні дані про вплив даного побічного ефекту на функцію нирок, систему згортання, кровопотерю, функції ЖКТ [14].

Гіперхлоремічний гіперволемічний ацидоз досить детально описано в British Consensus Guidelines, присвяченому інфузійній терапії у хірургічних хворих. В даному керівництві абсолютно чітко вказано: «...Внаслідок ризику розвитку гіперхлоремічного ацидозу при заміщенні втрати рідини або проведенні масивної інфузійної терапії кристаллоїдами необхідно використовувати сбалансовані розчини, наприклад, Рінгера лактат, ацетат або розчин Хартмана замість 0,9% NaCl, за винятком випадків гіпохлоремії, наприклад, при блювоті або назогастральному дренированні» [15].

Різниця в кількості хлоридів і SID між кристаллоїдними інфузійними середовищами є клінічно значимою, і оптимальна SID для проведення інфузійної терапії становить 24 мекв/л [7]. Фізіологічний розчин є розчином з підвищеним вмістом хлоридів і $\text{SID}=0$. Використовуваний як альтернатива розчин Рінгера містить додаткові солі калію і кальцію, а також ще більше кількість хлоридів, що обмежує його роль в інтенсивній терапії.

В Україні піонером в створенні сбалансованих розчинів виступила компанія «Юрія Фарм», яка протягом багатьох років

выпускает не только кристаллоидные растворы, содержащие резервную щелочность, но и коллоидные. Среди имеющихся сбалансированных растворов оптимальными с фармакологической точки зрения являются лактат-содержащие (Рингер лактатный раствор, ацесоль, реосорбилакт, сорбилакт, лактоксил, гекотон) и ацетат-содержащие растворы (волютенз, ксилат), удовлетворяющие современным требованиям, содержащие $SID=24-27$ мэкв/л.

Из сбалансированных кристаллоидных растворов приоритетное значение имеет Рингер лактатный раствор, который настоятельно рекомендуется для проведения инфузионной терапии при таких тяжелых заболеваниях, как сепсис и септический шок [18-20]. Рингер лактатный раствор эффективно применяется для коррекции нарушений водно-электролитного баланса при дегидратации вследствие потери жидкости при диарее, при недостаточном поступлении жидкости в организм, желчных и кишечных свищах, а также для восстановления водно-электролитного баланса при подготовке больных к оперативному вмешательству и в послеоперационный период, при метаболическом ацидозе. Важным преимуществом Рингер лактатного раствора является многолетний положительный опыт клинического применения препарата.

Растворы с высоким SID , например трисоль, содержащий бикарбонат, могут приводить к метаболическому алкалозу, и показаны для коррекции метаболического ацидоза (например, регидратация при тяжелой диарее). При больших объемах инфузий Рингер лактатного раствора и его аналогов может развиваться алкалоз «передозировки» — результат разведения слабых кислот и избыточной нагрузки бикарбоната после метаболизма лактата.

В Институте патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины созданы принципиально новые комплексные инфузионные препараты, содержащие лактат. К ним относятся реосорбилакт, сорбилакт и лактоксил. Высокое содержание лактата (330 мМ в реосорбилакте, 169 мМ в сорбилакте и 93,7 мМ в лактоксиле), которое во много раз выше, чем в таких известных растворах, как Рингер-лактат или лактосол (27-30 мМ), содействует ощутимому повышению щелочного резерва карбонатного буфера плазмы крови и обеспечивает высокую эффективность препаратов как средств профилактики и лечения метаболического ацидоза. Уникальный состав этих препаратов обеспечивает им широкие показания к применению. Они оказывают реологическое, противошоковое, дезинтоксикационное действие, восполняют энергетический дефицит [16].

Наиболее эффективными и безопасными при заболеваниях, сопровождающихся развитием метаболического ацидоза, являются комплексные инфузионные растворы, содержащие натрия лактат (Реосорбилакт, Сорбилакт) и натрия ацетат (Ксилат, Глюксил). Изучен опыт применения растворов сахароспиртов как альтернативных средств лечения кетотических состояний. Главное отличие сахароспиртов (сорбитол, ксилитол) состоит в особенностях их метаболизма, а именно его независимости от инсулина и значительно большего антикетогенного воздействия [17]. Реосорбилакт, Сорбилакт и Ксилат объединяют возможности одновременного устранения дефицита жидкости и электролитов, дефицита оснований и мощное антикетогенное действие.

Благодаря умеренной гиперосмолярности (900 мОсмоль/л), Реосорбилакт устраняет гипотонию и способствует быстрому восстановлению перфузии. Наличие в составе раствора ощелачивающего компонента (натрия лактата) способствует быстрой компенсации кетоацидоза, а сорбитол, имеющийся в составе раствора, характеризуется определенным антикетогенным влиянием, которое реализуется без участия инсулина. Как известно, большая часть сорбитола метаболизируется в печени с образованием фруктозы, которая превращается в глюкозу и гликоген. Реосорбилакт вводится внутривенно капельно со скоростью 10-15 мл/кг/час.

В дополнение к базисной терапии недиабетического кетоацидоза целесообразно использовать инфузионный полиэлектролитный раствор с ксилитолом — Ксилат. В 1 литре Ксилата содержится 31,7 ммоль/л ацетата (CH_3COO^-). Осмолярность Ксилата составляет 610 мОсмоль/л. Благодаря многоатомному спирту (полиолу) ксилитолу Ксилат характеризуется мощным антикетогенным действием. К этому необходимо добавить, что толерантность к глюкозе при стрессе у больных уменьшается вдвое, а к ксилитолу — почти не изменяется, что дает возможность использовать его тогда, когда усвоение глюкозы становится ограниченным. Утилизация ксилитола происходит пентозофосфатным путем. Он также стимулирует секрецию инсулина, который улучшает ассимиляцию глюкозы. Наличие в Ксилате ацетатного буфера и сбалансированного состава электролитов способствует восстановлению водно-электролитного баланса и КОС. Как и любому гиперосмолярному кристаллоидному раствору, Ксилату присуще определенное гемодинамическое (объемозамещающее) действие. Максимальная скорость инфузии регламентируется скоростью метаболизма ксилитола и составляет 0,15 г ксилита на 1 кг массы тела в час, или 210 мл/час для взрослого человека.

С целью коррекции устойчивых декомпенсированных ацидозов используются внутривенные инфузии оснований. Коррекция метаболического ацидоза инфузиями ошелачивающих растворов эффективна лишь при отсутствии электролитных расстройств [17]. Буферированный раствор натрия бикарбоната 4,2% Сода-буфер изготовления «Юрія Фарм» является наиболее эффективным препаратом коррекции метаболических нарушений при различных видах ацидоза, в том числе при диабетическом кетоацидозе. Он содержит основные составляющие бикарбонатного буфера — натрия гидрокарбонат и угольную кислоту в физиологическом соотношении 20:1. Это соотношение обеспечивает поддержание pH раствора на уровне 7,4 и позволяет корректировать и поддерживать постоянный уровень pH организма без резких колебаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время все больше внимание уделяется так называемым сбалансированным электролитным растворам. Коллоиды, которые традиционно растворялись в изотонической солевой среде, в настоящее время активно готовятся в сбалансированных средах электролитов. Считается, что «идеальный» солевой кристаллоидный раствор должен обладать максимально близким к плазме крови здорового человека составом, т. е. быть сбалансированным. Идеальный электролитный раствор создается наподобие плазмы крови: имеет физиологическую ионную структуру, аналогичную плазме в переводе на натрий, калий, кальций, магний, хлорид; изотоничен по отношению к плазме; достигает физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами; отсутствует риск ятрогенных осложнений, за исключением возможности возникновения перегрузки системы кровообращения объемом вводимой жидкости. Таким образом, идеальный электролитный раствор по отношению к плазме крови является изоволемичным (60–70 мл/кг), изогидричным (pH=7,38–7,42), изоонкотичным (25–30 мм рт. ст.), изоионичным (поддержание концентраций катионов и анионов), изотоничным (285–295 мосм/л).

Всеми этими характеристиками в полной мере обладает кристаллоидный полиионный сбалансированный раствор Рингер Малат изотонический, который максимально приближен по своему электролитному составу к плазме крови, имеет сбалансированный потенциальный избыток оснований ($BE=0$ ммоль/л), а также содержит носители резервной щелочности ацетат и малат, которые полностью метаболизируются в эквивалентное количество гидрокарбоната в течение короткого промеж-

утка времени (60–90 минут), при этом затрачивая в 2 раза меньшее количество кислорода по сравнению с метаболизмом лактата. Предполагается, что введение в сосудистое русло больного такого сбалансированного раствора избавляет от риска ятрогенных электролитных и кислотно-основных нарушений, за исключением потенциально возможной объемной перегрузки. Данный сбалансированный раствор предотвращает развитие дилуционного ацидоза за счет введения в сосудистое русло пациента адекватных концентраций предшественников бикарбоната — легко метаболизируемых в организме (печень, мышцы и др. ткани) анионов малата и ацетата. Кроме того, этот процесс не зависит от функционального состояния печени, так как метаболизм малата и ацетата происходит и в мышечной ткани.

Учитывая, что метаболический ацидоз, вызванный введением большого объема изотонического раствора натрия хлорида, действительно возникает, кажется правомерным введение «сбалансированных» кристаллоидных растворов в качестве дополнения или замены изотоническому раствору при наличии у пациентов ацидоза, гиперхлоремии и значительного нарушения функции почек. С другой стороны, в настоящее время нет доказательств улучшения клинического прогноза, которые могли бы свидетельствовать в пользу систематического перехода на полностью «сбалансированную» инфузионную терапию. Также нет причин предполагать, что современные «сбалансированные» плазмозамениватели обладают лучшим соотношением осмолярности, pH и хлорида сыворотки, чем классическая комбинация «лактат-сбалансированного» кристаллоидного и коллоидного растворов. Поэтому 19-й Примерный Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения от апреля 2015 г. рекомендует натрия лактат и комплексные растворы с ним (п. 26.2) в качестве средств для коррекции нарушений водного и электролитного баланса [21]. Стоит упомянуть, что данный перечень представляет собой список приоритетных лекарственных средств базовой системы здравоохранения, в котором перечислены наиболее эффективные, безопасные и экономически рациональные лекарственные средства, в частности Рингер лактатный раствор.

Наконец, до настоящего времени не обнаружен «идеальный» состав «сбалансированного» плазмозаменивателя. Только будущее покажет, существуют ли различия в отношении побочного эффекта и клинических исходов (не обязательно связанные только с кислотностью плазмы) между доступными в практике препаратами, что может позволить сформулировать более определенные показания к их применению [10].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Черний В. И., Шлапак И. П., Георгиянц М. А., Тюменцева С. Г., Куглер С. Е., Прокопенко Б. Б. Этиология, патогенез и интенсивная терапия метаболического ацидоза. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 6 (77). С. 43–56.
2. Гиперхлоремический ацидоз общие сведения. URL: <http://humbio.ru/humbio/har/000abc4d-ref.htm> (дата звернення: 24.09.2017)
3. Yunos N. M., Bellomo R., Hegarty C., et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012. Vol. 308. P. 1566–1572.
4. Yunos N. M., Bellomo R., Story D., Kellum J. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *J. KCrit Care*. 2010. Vol. 14. P. 226.
5. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. Lille University Teaching Hospital. Lille, France. URL: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm (дата звернення 25.09.2017).
6. Черний В. И. Колесников А. Н., Олейников К. Н., Егоров А. А., Биолошапка В. А. Рациональная инфузионная терапия. Донецк: Издатель Заславский А. Ю. 2012. 182 с.
7. Morgan T. J., Venkatesh B., Beindorf A., et al. Acid-base and bio-energetics during balanced versus unbalanced normovolaemic haemodilution. *AnaesthIntensive Care*. 2007. Vol. 35. P. 173–179.
8. Kurtz I., Kraut J., Ornekian V., Nguyen M. K. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008. Vol. 294. P. 1009–31.
9. Doberer D., Funk G. C., Kirchner K., Schneeweiss D. A. A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med*. 2009. Vol. 35. P. 2173–80.
10. Benoît Tavernier M. D., Sébastien Faivre, Caroline Bourdon. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. Lille University Teaching Hospital. Lille, France. URL: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm (дата звернення 25.09.2017).
11. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. Hyperchloremic acidosis during plasma expansion. *Transfus Altern Transfus Med*. 2010. Vol. 11 (Suppl. 3). P. 3–9.
12. Muller L., Lefrant J. Y. Metabolic effects of plasma expanders. *Transfus Altern Transfus Med*. 2010. Vol. 11 (Suppl. 3). P. 10–21.
13. Conte B., L'Hermite J., Ripart J., Lefrant J. Y. Perioperative optimization of oxygen delivery. *Transfus Altern Transfus Med*. 2010. Vol. 11 (Suppl. 3). P. 22–29.
14. Guidet B., Soni N., Della Rocca G., Kozek S., Vallet B., Annane D., James M. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*. 2010. Vol. 14. N 5. P. 325.
15. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP). Cassandra's view. *Anaesthesia*. 2009. 64. P. 235–238. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05886_1.x.
16. Горовенко Н. Г., Гуменюк Н. И., Деркач Н. Н. Использование инфузионных препаратов для коррекции метаболического ацидоза. *Укр. хіміотерапевтичний журнал*. 2002. №1-2. С. 29-33.
17. Черний В. И., Шлапак И. П., Георгиянц М. А., Тюменцева С. Г., Куглер С. Е., Прокопенко Б. Б. Этиология, патогенез и интенсивная терапия метаболического ацидоза. *Медицина невідкладних станів*. 2016. Т. 78. №7. С. 51-68.
18. Myburgh J. A. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med*. 2015. Vol. 277. P. 58–68.
19. Rochwerf B. Fluid Resuscitation in Sepsis. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161. P. 347–355.
20. Marik P., Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. Vol. 116, № 3. P. 339–49.
21. WHO Model List of Essential Medicines. 19th List. April 2015. As amended November 2015. URL: <http://pda.aptka.ua/article/333051>.

REFERENCES

1. Cherniy V. I., Shlapak I., Georgiyants M., Tjumentseva S., Kugler S., Prokopenko B. (2016). Etiology, pathogenesis and intensive care of metabolic acidosis. *J. Emergency medicine*, 6 (77), 43–56.
2. Hyperchloremic acidosis general information. Available at: <http://humbio.ru/humbio/har/000abc4d-ref.htm>
3. Yunos N. M., Bellomo R., Hegarty C., et al. (2012). Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 1, 1566–1572.
4. Yunos N. M., Bellomo R., Story D., Kellum J. (2010). Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *J. KCrit Care*, 14, 226.
5. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Lille University Teaching Hospital, Lille, France. Available at: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm
6. Cherniy V., Kolesnikov A., Oleynikov K., Egorov A., Beloshapka V. (2012). Ratsional'naya infuzionnaya terapiya [Rational infusion therapy]. Donetsk: Izdatel' Zaslav'skiy A. YU, 182.
7. Morgan T. J., Venkatesh B., Beindorf A., et al. (2007). Acid-base and bio-energetics during balanced versus unbalanced normovolaemic haemodilution. *AnaesthIntensive Care*, 35, 173–179.
8. Kurtz I., Kraut J., Ornekian V., Nguyen M. K. (2008). Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol*, 294, 1009–31.
9. Doberer D., Funk G. C., Kirchner K., Schneeweiss D. A. (2009). A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med*, 35, 2173–80.
10. Benoît Tavernier, Sébastien Faivre, Caroline Bourdon. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Lille University Teaching Hospital, Lille, France. Available at: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm

11. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. (2010). Hyperchloremic acidosis during plasma expansion. *Transfus Altern Transfus Med.*, 11 (Suppl. 3), 3–9.
12. Muller L., Lefrant J. Y. Metabolic effects of plasma expanders (2010). *Transfus Altern Transfus Med.*, 11 (Suppl. 3), 10–21.
13. Conte B., L'Hermite J., Ripart J., Lefrant J. Y. (2010). Perioperative optimization of oxygen delivery. *Transfus Altern Transfus Med.*, 11 (Suppl. 3), 22–29.
14. Guidet B., Soni N., Della Rocca G., Kozek S., Vallet B., Annane D., James M. (2010). A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*, 5, 325.
15. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP) – Cassandra's view. *Anaesthesia*, 64, 235–238. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05886_1.x.
16. Gorovenko N., Gumenuk N., Derkach N. (2002). The use of infusion preparations for the correction of metabolic acidosis. *Ukr. Chemotherapy J.*, 1-2, 29-33.
17. Cherniy V., Shlapak I., Georgiyants M., Tjumentseva S., Kugler S., Prokopenko B. (2016). Etiology, pathogenesis and intensive care of metabolic acidosis. *J. Emergency medicine*, 7, 51-68.
18. Myburgh J. A. (2015). Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med.*, 277, 58–68.
19. Rochweg B. (2014). Fluid Resuscitation in Sepsis. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.*, 161, 347-355.
20. Marik P., Bellomo R. (2016). A rational approach to fluid therapy in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*, 3, 339–49.
21. WHO Model List of Essential Medicines. 19th List. April 2015 as amended November 2015. Available at: <http://pda.apteka.ua/article/333051>.

Резюме

ЗБАЛАНСОВАНІ РОЗЧИНИ В ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ. РЕЗЕРВНА ЛУЖНІСТЬ. ІДЕАЛЬНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН

В.И. Черний

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

В лекції охарактеризовано різні види метаболічного ацидозу, що мають різні причини, механізми формування та, отже, тактику лікування: кетоацидоз і молочнокислий ацидоз. У свою чергу, кетоацидоз розділяється на діабетичний і недіабетичний. Діабетичний кетоацидоз – це комплекс розладів метаболізму, що характеризується гіперглікемією, ацидозом і кетонемією, є підсумком абсолютної або відносної інсулінової недостатності. Недіабетичний кетоацидоз пов'язано із синдромом циклічної блювоти в дітей і дорослих (Cyclic Vomiting Syndrome). Лактат-ацидоз – універсальний патологічний стан, який розвивається в умовах гіпоксії (як гострої, так і хронічної). Існують інші причини метаболічного ацидозу: гіперхлоремічний, індукований лікарськими препаратами, внаслідок отруєнь (саліцилати) тощо. Інфузійні рідини, що не містять фізіологічної буферної основи (бікарбонату), створюють дилуційний ацидоз. Неконтрольована інфузійна терапія колоїдними та кристалоїдними плазмозамінниками також може призвести до розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу. Дилуційному ацидозу можна запобігти, використовуючи адекватні концентрації попередників бікарбонату – аніонів, які метаболізуються для заміщення HCO_3^- . Як носії резервної лужності використовуються такі аніони органічних кислот: ацетат (оцтова кислота), лактат (молочна кислота), малат (яблучна кислота). Використання лише кристалоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком збільшення обсягу міжклітинної рідини, що може призвести до органної недостатності під час анестезії та інтенсивної терапії. Тривале використання великих об'ємів колоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком розвитку різних побічних ефектів, за наявності показань вони мають застосовуватися лише в рекомендованих дозах. Найбільш ефективними та безпечними за захворювань, що супроводжуються розвитком метаболічного ацидозу, є комплексні інфузійні розчини, що містять натрію лактат (Реосорбілакт, Сорбілакт) і натрію ацетат (Ксилат, Глюксил), натрію ацетат і малат (Рінгер Малат). До теперішнього часу не розроблено «ідеального» складу «збалансованого» плазмозамінника.

Ключові слова: збалансовані розчини, колоїдні розчини, кристалоїдні розчини, резервна лужність, гіперхлоремічний ацидоз.

Summary

THE USE OF BALANCED SOLUTIONS FOR FLUID THERAPY. THE RESERVE ALKALINITY. THE IDEAL INFUSION SOLUTION

V.I. Cherniy

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

The article describes different types of metabolic acidosis, which has various causes, mechanisms of formation and, consequently, treatment tactics: ketoacidosis and lactic acidosis. In turn, ketoacidosis is divided into diabetic and non-diabetic. Diabetic ketoacidosis is a complex of metabolic disorders, characterized by hyperglycemia, acidosis and ketoneemia, is the result of absolute or relative insulin deficiency. Nondiabetic ketoacidosis is associated with cyclical vomiting syndrome in children and adults (Cyclic Vomiting Syndrome). Lactate acidosis is a universal pathophysiological condition that develops in conditions of hypoxia (both acute and chronic). There are other causes of metabolic acidosis: hyperchloremic, drug-induced, poisoning (salicylates), etc. Infusion liquids that do not contain a physiological buffer base (bicarbonate) create dilutional acidosis. Uncontrolled infusion therapy with colloidal and crystalloidal plasma substitutes can also lead to the development of hyperchloremic metabolic acidosis. Dilution acidosis can be prevented by using adequate concentrations of precursor bicarbonate-metabolizable anions to replace HCO_3^- . The following anions of organic acids are used as metabolizable bases (carriers of reserve alkalinity): acetate (acetic acid), lactate (lactic acid), malate (malic acid). The use of only crystalloid solutions is associated with an increased risk of increasing the volume of the intercellular fluid, which can lead to organ failure during anesthesia and intensive care. Long-term use of large volumes of colloidal solutions is associated with an increased risk of developing various side effects, if indicated, they should be used only at recommended dosages. The most effective and safe in diseases accompanied by the development of metabolic acidosis are complex infusion solutions containing sodium lactate (Reosorbilact, Sorbilact) and sodium acetate (Xylate, Gluccil), sodium acetate and malate (Ringer Malat). Until now, the "ideal" composition of the "balanced" plasma substitute has not been created.

Keywords: balanced solutions, colloidal solutions, crystalloid solutions, reserve alkalinity, hyperchloremic acidosis.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 16.10.2018 р.*

УДК 616.441-008.64-07
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.11

С.А. Шептуха

ВДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Мета дослідження – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих із первинним гіперпаратиреозом на тлі різноманітної хірургічної патології щитоподібної залози.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження стали результати аналізу клінічного матеріалу 6 193 пацієнтів, прооперованих із приводу різноманітних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) протягом 2006-2012 рр. За макетом дослідження 4 180 пацієнтів склали ретроспективну групу, 2 013 осіб – проспективну. У роботі використано загально клінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження, хірургічні методи лікування, статистичні методи обробки матеріалу.

Результати. Доведено, що за умов верхньо-нормальних показників іонізованого кальцію (Ca^{2+}) в крові ($1,25-1,32 \text{ ммоль/л}$) візуально збільшені при щитоподібній залозі (ПЩЗ) вимагають видалення через високу ймовірність прихованого або не діагностованого на передопераційному етапі первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ). За результатами аналізу отриманих даних розроблено алгоритм передопераційного скринінгу ПГПТ. Він дозволив збільшити виявлення захворювання з 3,6% у ретроспективній групі до 5,9% у проспективній групі. У 9 із 4 180 (0,2%) раніше прооперованих на ЩЗ пацієнтів ретроспективної групи в подальшому розвинувся ПГПТ, що склало 6,0% від усіх виявлених за цей час випадків ПГПТ. У проспективній групі випадків рецидиву або персистенції ПГПТ не було. Найдоступнішим методом топічної діагностики пухлин ПЩЗ і патології ЩЗ залишається ультразвукова сонографія (чутливість 76%). Сцинтиграфія з $^{99\text{mTc-MIBI}}$ дала можливість виявити та локалізувати патологічно змінену ПЩЗ у 81,5% випадків (44 із 54). Ефективність КТ шиї склала 71,2% (37 із 52 випадків). Оперативні втручання виконували з традиційного доступу за Кохером, мінікомірцеподібного або мінідоступу безпосередньо над пухлиною ПЩЗ. Доведено, що виконання симультанних операцій на ЩЗ і ПЩЗ обумовлюють високий ризик розвитку гіпокальціємії (83-92%).

Висновок. Скринінг гіперкальціємії суттєво підвищує ефективність передопераційної діагностики первинного гіперпаратиреозу серед пацієнтів із хірургічною патологією щитоподібної залози.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, прищитоподібні залози, захворювання щитоподібної залози, поєднана патологія, симультанні операції.

ВСТУП

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) належать до найпоширенішої групи ендокринної патології, що виявляється в 40-60% населення та часто вимагає хірургічного втручання. Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) виявляється з частотою 3-5 на 1000

населення (серед жінок віком понад 50 років – у 2-3%) і також належить до найбільш масових ендокринних захворювань, що лікуються лише хірургічним шляхом. Поєднання ПГПТ і різних тиреоїдних захворювань може бути випадковим (із високим ступенем імовірності) і патогенетично пов'язаним і складає 1-5% у серіях хірургічних спостережень [2, 5, 6, 13].

Анатомічна близькість цих залоз полегшує ревізію прищитоподібних залоз (ПЩЗ) і виконання симультанних операційних втручань. Водночас не діагностований вчасно ПГПТ у пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанню з приводу тиреоїдної патології, значно ускладнює подальшу діагностику захворювання та оперативні втручання на ПЩЗ внаслідок розвитку рубцевих змін, порушення топографії та значне погіршення умов для безкровної мобілізації органів ший. Тривалий перебіг нелікованого гіперпаратиреозу призводить до незворотних змін у всіх органах і системах організму [1, 4, 7, 8].

Щорічно кількість оперативних втручань на ЩЗ має чітку тенденцію до зростання за рахунок широкого впровадження сонографії, поширеності тиреоїдної патології, постійного вдосконалення лабораторної та інструментальної діагностики [3, 10, 11].

Наразі в Україні не існує єдиного стандартного протоколу обстеження пацієнтів із хірургічною патологією ЩЗ і націленого пошуку можливої супутньої патології ПЩЗ. Пацієнтам, які готуються до операцій на ЩЗ, у ліпшому випадку досліджують рівень кальцію в крові та, дуже рідко, вміст паратгормону (ПГ). Кальціурію та концентрацію вітаміну D у крові практично не визначають. За виявлення нормального рівня кальцію в крові інші дослідження найчастіше не проводять [6, 12]. Погіршує ситуацію виконання операцій у неспеціалізованих хірургічних закладах хірургами без достатнього специфічного досвіду та недооцінка ними варіативності клінічних форм і проявів ПГПТ.

Стандартне рутинне ультразвукове дослідження ший, що є дуже поширеним, може виявити лише дуже збільшену ПЩЗ (понад 1 см). Але нерідко неможливо відрізнити вузли ЩЗ або збільшені лімфатичні вузли від аденоми чи гіперплазії ПЩЗ. Можливості діагностики за допомогою комп'ютерної томографії у візуалізації ПЩЗ досліджено недостатньо, а методика дискутується в літературі. Сцинтиграфія ПЩЗ із ^{99m}Tc -метокси-ізобутил-ізонітрилом (^{99m}Tc -MIBI) є досить специфічним методом візуалізації аденом ПЩЗ за необхідності підтвердити локалізацію патологічної залози за наявності встановленого діагнозу ПГПТ перед запланованою операцією [1, 5].

Несподіваною клінічною ситуацією під час тиреоїдних втручань може бути неочікуване виявлення збільшеної ПЩЗ. А найбільшим викликом для хірурга є виявлення кількох збільшених ПЩЗ, надто у випадках, коли діагноз ПГПТ не встановлено на передопераційному етапі. Хірургічну тактику для таких випадків взагалі не розроблено [6, 8].

Неусунений ПГПТ вимагатиме в подальшому повторних оперативних втручань, які будуть набагато небезпечнішими через порушення природних анатомічних умов, рубцювання тощо. З іншого боку – необґрунтоване видалення однієї або більше нормально функціонуючих ПЩЗ призведе до зростання частоти та тяжкості поопераційного гіпаратиреозу, стала форма якого різко знижує якість життя хворих [2, 4, 10]. У більшості випадків візуально збільшені ПЩЗ є відображенням різноманітних проявів вторинного гіперпаратиреозу, що переважно пов'язано з дефіцитом вітаміну D, і не вимагають видалення лише на підставі візуальної оцінки хірургом. Проте поширення випадків нормокальціємічного варіанта ПГПТ ускладнює вибір вірного тактичного рішення в такій ситуації [4, 5, 9]. Саме тому пошук реальних інструментів для оцінки подібних клінічних ситуацій є актуальним аспектом ендокринної хірургії.

Після проведення оперативних втручань на ЩЗ одними з ускладнень є поопераційна гіпокальціємія та гіпаратиреоз. Їх клінічні прояви можуть суттєво посилюватися залежно від обсягу втручання на ПЩЗ. Даний аспект симультанних операцій залишається практично не дослідженим.

Отже, питання поєднаної патології ЩЗ і ПЩЗ, їх сучасної діагностики та адекватного лікування є вельми актуальним і далеким від вирішення, а тому вимагає наукової розробки.

Мета дослідження – підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із ПГПТ на тлі різноманітної патології ЩЗ шляхом зниження ризику пропущених випадків ПГПТ, виконання неадекватних за обсягом оперативних втручань і зменшення частоти потенційних ускладнень, пов'язаних із затримкою діагнозу ПГПТ і повторними втручаннями в ділянці ший.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження ґрунтується на клінічному матеріалі пацієнтів, яким проводили симультанне хірургічне лікування різних варіантів патології ЩЗ і ПГПТ протягом 2006-2012 рр. За дизайном робота складається з 3 частин: 1) ретроспективне дослідження результатів лікування пацієнтів із випадковим виявленням ПГПТ під час оперативних втручань на ЩЗ за період 2006-2010 рр., коли ще не було сформовано чіткої концепції запобігання недіагностованим випадкам ПГПТ; 2) проспективне дослідження групи хворих із хірургічною патологією ЩЗ, для яких проводили свідомий скринінг можливого ПГПТ із наступним застосуванням топічної діагностики та виконанням операцій про-

тягом 2011-2012 рр.; 3) окреме ретроспективне дослідження групи хворих із нормокальціємією, прооперованих із приводу різноманітної тиреоїдної патології, у яких під час операції було візуально виявлено 2-4 збільшених ПЩЗ.

Пацієнтам проводили стандартне загальноклінічне передопераційне лабораторне та інструментальне обстеження за протоколами підготовки до операцій із використанням загальної анестезії. Специфічними показниками, що впливають на вирішення поставлених завдань, були рівні ТТГ і кальцію (іонізованого або загального) в крові – їх визначали всім пацієнтам. У проспективній групі лабораторні дослідження за необхідністю доповнювали визначенням ПГ, Ca^{++} , Р, рівнів вітаміну D-25ОН, креатиніну та сечовини в крові, кальцію в добовій сечі на сучасному аналізаторному обладнанні.

Отримані результати обробляли на ПЕОМ за допомогою програми Excel XP для Windows із застосуванням методів варіаційної статистики: однофакторного дисперсійного аналізу множинних порівнянь, t-критерію Стюдента за середніми величинами, кореляційно-регресійного аналізу, розрахунку критерію χ^2 для аналізу таблиць спряженості, критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Відмінності між порівнюваними величинами вважали вірогідними за $p < 0,05$. Критерій Стюдента застосовували для рівномірного розподілу варіаційного ряду, Фішера – для нерівномірного.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За період 2006-2010 рр. виконано 4 180 операцій із приводу різноманітної тиреоїдної патології (багатовузловий зоб – БВЗ, дифузний токсичний зоб – ДТЗ, рак ЩЗ – РЩЗ, хронічний автоімунний тиреоїдит – ХАІТ). Серед них виявлено 149 випадків ПГПТ, які сформували ретроспективну групу та складала 3,6% від усіх втручань на ЩЗ. Найчастіше ПГПТ виявляли на тлі БВЗ і РЩЗ (66 і 74 випадки відповідно), рідше – на тлі ДТЗ (6 випадків) і ХАІТ (3 випадки). Аденоматозні зміни в ПЩЗ виявлено в 108 (72,5%) випадках, а гіперплазію – в 41 (27,5%). На підставі аналізу отриманих даних виникло припущення, що навіть такий досить високий відсоток поєднання тиреоїдної патології та ПГПТ не відображає справжньої картини без націленого пошуку захворювання на передопераційному етапі. Тому було запропоновано впровадити суцільний скринінг гіперпаратиреозу в хворих, яким плануються операції на ЩЗ, який би включав не лише визначення кальцію в крові, а ширший набір діагностичних критеріїв (серійне визначення ПГ, кальцію іонізованого та загального, фосфору, сечовини,

креатиніну, вітаміну D у крові, кальцію в добовій сечі) у випадках мінімальної підозри на наявність ПГПТ.

Результати наступного, проспективного етапу дослідження підтвердили це припущення та доцільність запропонованого діагностичного алгоритму. За 2011-2012 роки виконано 2 013 операцій із приводу різних захворювань ЩЗ, серед яких ПГПТ було виявлено у вірогідно більшої кількості хворих, у 118 (5,9%; $p < 0,05$). Найчастіше ПГПТ виявляли на тлі БВЗ і РЩЗ (52 та 63 випадки відповідно), рідше – на тлі ДТЗ (1 випадок) і ХАІТ (2 випадки). Аденоматозні зміни в ПЩЗ виявлено в 95 (80,5%) випадках, гіперплазію – в 23 (19,5%). Зменшення частки гіперплазій ПЩЗ до середніх показників, що наводяться в літературі (15-20%), порівняно з ретроспективною групою говорить про більш ґрунтовний підхід до визнання необхідності видалення візуально збільшеної ПЩЗ, коли це збільшення відображає вторинний гіперфункціональний стан у відповідь на гіпокальціємію різного генезу.

Відповідно до завдання свідомого пошуку ПГПТ серед пацієнтів, яким планується операція з приводу захворювань ЩЗ, було проведено дослідження залежності основних критеріїв лабораторної діагностики гіперпаратиреозу – показників кальцію та ПГ у крові – від функціонального тиреоїдного стану. Відомо, що за наявності відхилень у гормональній активності ЩЗ можливо зростання або зменшення цих показників. Це може бути пов'язано з розвитком вторинного гіперпаратиреозу на тлі гіпотиреозу за рахунок порушення всмоктування кальцію в кишечнику, що призводить до підвищення рівня ПГ на тлі нормокальціємії та відсутності структурних змін у ПЩЗ.

Іншим варіантом є гіперкальціємія на тлі тиреотоксикозу за рахунок посилення резорбції кісток під впливом надлишку тироксину та сенсibiliзації рецепторів остеобластів до дії ПГ через збільшення їх кількості.

За наявності гіпотиреозу можливий розвиток як гіпо-, так і гіперкальціємії, причому остання може бути пов'язаною з пригніченням анаболічних процесів у кістковій тканині. Водночас набряк слизової тонкого кишечника, зменшення синтезу вітаміну D у шкірі, печінці та нирках призводять до підвищення рівня ПГ у крові за рахунок пригнічення всмоктування кальцію в кишечнику.

Результати, наведені в таблиці 1, свідчать, що порушення функції ЩЗ можуть викликати зміни типових співвідношень Ca^{++} і ПГ, що у свою чергу ускладнює вчасну лабораторну діагностику ПГПТ.

**Функціональні відмінності рівнів Ca^{++} і ПГ
у пацієнтів із різним гормональним статусом щитоподібної залози (n=320)**

Тиреоїдний статус	n (%)	Вміст Ca^{++}	% випадків підвищеного Ca^{++}	Вміст ПГ	% випадків підвищеного ПГ
Евтиреоз	230 (71,9)	$1,17 \pm 0,12$	2,4	$46,4 \pm 12,3$	16,5*
Тиреотоксикоз	64 (20)	$1,26 \pm 0,08$	15,3*	$24,1 \pm 10,8$	5,6*
Гіпотиреоз	26 (8,1)	$1,09 \pm 0,06$	1,4	$59,8 \pm 14,5$	26,3*

Примітка: випадки одночасного підвищення Ca^{++} і ПГ із цієї вибірки виключено; * – вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$).

У таких випадках ідеальним рішенням буде відновлення евтиреозу на період щонайменше 1-2 місяці з подальшим контрольним обстеженням Ca^{++} і ПГ для підтвердження або виключення наявності ПГПТ.

Важливим етапом передопераційної діагностики ПГПТ після лабораторного підтвердження діагнозу або підозри на нього є візуалізація ПЩЗ, яка може суттєво плинати на хірургічну тактику – від вибору операційного доступу до послідовності ревізії місць розташування ПЩЗ і наполегливості в їх пошуку. Для проведення топічної діагностики всім пацієнтам проводили УЗД ЩЗ і місць анатомічної локалізації ПЩЗ із метою пошуку патологічних змін. У типових випадках поодинокі паратиреоїдні аденоми мають неправильну овоїдну форму, розміри 1-3 см, гіпоехогенну паренхіму з чіткими межами та посиленням внутрішньозалозистим кровотоком, розташована як правило позаду ЩЗ і відокремлена від неї тонким фасціальним прошарком. Як для аденоми, так і для гіперплазії характерною є дуже низька ехогенність, завжди нижча від такої ЩЗ. Їх ехоструктура є дрібнозернистою, часто абсолютно гомогенною. Виключенням можуть бути вторинні зміни (склероз, кальцифікати, крововиливи) на тлі тривало існуючих або злоякісних пухлин. Наявність гіперваскуляризації у виявленому утворенні за результатами доплеросонографії під час УЗД шиї суттєво збільшує ймовірність паратиреоїдної природи цієї пухлини.

За результатами дослідження у ретро- та проспективній групі візуалізація пухлин ПЩЗ за результатами УЗД склала 202 із 267 випадків ПГПТ (75,7%).

Найбільші перешкоди виявленню патологічно змінених ПЩЗ за допомогою УЗД становили виражена гіперпластична патологія ЩЗ (двобічний БВЗ, дифузний зоб із тиреотоксикозом або ХАІТ), ектопія пухлини ПЩЗ (у середостінні, ретротрахеальний простір, ділянку грудної клітки) або попередні оперативні втручання в ділянці шиї. У

таких умовах доцільним є проведення скінтиграфії з $^{99\text{mTc-MIBI}}$.

Для сканування використовували двофазний протокол, що ґрунтується на різній швидкості вимивання ізотопу з різних тканин. Статичні знімки виконували на 10-15-й, 60-й і 120-й хвилинах після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату (РФП). Сканування дало можливість локалізувати патологічно змінену ПЩЗ у 44 із 54 випадків (81,5%). Імовірними причинами неефективності методу в решті 10 випадках можуть бути: уповільнення вимивання РФП із тканини ЩЗ на тлі тиреотоксикозу або наявності двобічного БВЗ великих розмірів. Слід зауважити, що сканування з $^{99\text{mTc-MIBI}}$ дало можливість на передопераційному етапі встановити локалізацію аденоми ПЩЗ у 4 пацієнтів з інтратиреоїдним їх розташуванням, в 1 пацієнта – з ретростернальним у тілі тимуса, в 2 хворих аденоми було розташовано позаду трахеї та в трахео-стравохідній борозні (рутинне УЗД давало негативні результати, використання доплеросонографії дало можливість виявити гіперваскуляризацію в цих зонах, що є диференційно-діагностичною ознакою аденоми ПЩЗ).

У випадку цілковитого збігу результатів УЗД із доплерографією та сканування з $^{99\text{mTc-MIBI}}$ та відсутності інших протипоказань хірург може виконати операцію не традиційним доступом за Кохером, а з мінідоступу, безпосередньо над чітко локалізованою пухлиною.

Одним із додаткових методів топічної діагностики за неможливості візуалізації за допомогою УЗД або негативних результатів сканування з $^{99\text{mTc-MIBI}}$ є комп'ютерна томографія. За великих розмірів пухлини можна оцінити її контури, вивчити структуру, наявність можливої інвазії в оточуючі органи та тканини, з'ясувати ступінь поширеності процесу. Контрастне посилення в ході КТ дає змогу оцінити органну належність кістозних утворень шиї (кіста ПЩЗ, брахіогенна або лімфогенна кіста шиї) та допомагає в диференцій-

ній діагностиці між пухлинами ЩЗ і лімфатичними вузлами шиї та середостіння. Крім того, пухлини ПЩЗ мають властивість до швидшого та посиленого накопичення контрастної рідини порівняно з оточуючими тканинами.

Під час обстеження пацієнтів у ретро- та проспективній групах необхідність у проведенні КТ виникла у 52 випадках для пацієнтів із гіперпластичною патологією ЩЗ, яка не давала можливості виявити патологічні зміни в ПЩЗ за допомогою УЗД, а результати сканування з ^{99m}Tc -МІВІ були сумнівними. Ефективність цього обстеження склала 71,2% (37 із 52). КТ не дає можливості віддиференціювати патологічно змінену ПЩЗ від збільшених лімфатичних вузлів шиї на тлі ХАІТ або метастатичного РЩЗ.

Комбіноване використання кількох візуалізаційних методик дає найліпші результати в передопераційному пошуку джерела рецидиву або персистенції ПГПТ, що співпадає з літературними даними.

Аналіз результатів запропонованого скринінгу та діагностики ПГПТ у пацієнтів, яким плануються операції на ЩЗ, дозволив скласти принципову схему-алгоритм лабораторно-інструментальних заходів для запобігання випадкам пропущеного (впродовж тиреоїдної операції) ПГПТ (рис. 1).

За умов лабораторного підтвердження діагнозу альтернативи операційному лікуванню не існує. Основною метою операції є видалення однієї (або кількох) гіперсекретуючих патологічно змінених ПЩЗ, що приводить до нормалізації кальцієвого гомеостазу. Наша думка збігається з авторитетними поглядами відомих фахівців світу, що такі операції мають виконувати лише досвідчені хірурги, які вільно орієнтуються в анатомії шиї, детально знають ембріологію ПЩЗ (допомагає в інтраопераційній локалізації пухлини) та їх атипове розташування. Найбільша відповідальність лягає на хірурга у випадку мультигландулярного ураження ПЩЗ або у випадках рецидиву чи персистенції захворювання.

Питання про вибір тактики оперативного втручання має вирішуватись індивідуально. Існує багато чинників, які можуть вплинути на обсяг операції та застосування того або іншого операційного доступу. Насамперед це чітка візуалізація поодинокієї пухлини ПЩЗ і відсутність спадкового анамнезу (корелює з мультигландулярним ураженням), що дозволяє застосувати націлений мінідоступ. Не менш важливим є обстеження ЩЗ на предмет супутньої патології, яка вимагає хірургічного втручання, а також відсутність анатомічних перешкод для націленого втручання (рубцювання після попередніх втручань, запальні та інфільтративні процеси внаслідок тиреоїдиту).

Одним із варіантів є виконання операції з мінідоступу безпосередньо над патологічно зміненою ПЩЗ. Такий підхід можливий лише у випадку чіткої візуалізації пухлини та збігу результатів УЗД і сцинтиграфії, відсутність мультигландулярного ураження ПЩЗ і показань до операції на ЩЗ. Значними перевагами такого методу є мінімізація косметичного дефекту, мінімальні травматизація оточуючих органів і тканин й тривалість операції, швидке загоєння поопераційної рани. Недоліками операції є труднощі у візуалізації іншої ПЩЗ із цього ж боку та неможливість огляду ПЩЗ із протилежного боку, що може призвести до необхідності повторного втручання.

Виконання стандартної відкритої операції з доступом за Кохером є необхідним за наявності супутньої патології ЩЗ, що вимагає хірургічної корекції, пухлини ПЩЗ великих розмірів (надто з підозрою на рак), у повторному операційному втручанні, за відсутності чіткої локалізації на передопераційному етапі або за підозри на мультигландулярне ураження. Перевагами такого виду операції є можливість візуалізації всіх чотирьох ПЩЗ, проведення ревізії шиї на предмет вродженої або набутої ектопії ПЩЗ і проведення різноманітних втручань на ЩЗ. Недоліком порівняно з мініінвазивним методом є косметичні вади, збільшення операційного поля та триваліше загоєння поопераційної рани. Під час дослідження виконано 243 класичні операції з доступу за Кохером, 16 — із мінідоступу над візуалізованою аденомою ПЩЗ, 8 — із серединного мінідоступу за Кохером із ревізією обох нижніх ПЩЗ і можливістю експрес-біопсії вузлів ЩЗ.

Проведене дослідження показало необхідність ретельного передопераційного обстеження пацієнтів, яким плануються тиреоїдні втручання, на предмет дослідження функції ПЩЗ і можливих причин вторинного їх збільшення, таких як дефіцит вітаміну D і хронічна ниркова недостатність. Пацієнти з верхньонормальним рівнем кальцію в крові (Ca^{++} — 1,25-1,32 ммоль/л) потребують особливої уваги з точки зору високої ймовірності існування нормокальціємічного варіанта ПГПТ. У цій підгрупі корисним дослідженням для оцінки стану випадково виявлених візуально збільшених ПЩЗ є експрес-біопсія фрагмента залози для вирішення питання про доцільність її видалення. Під час операції виконували резекцію візуально зміненої ПЩЗ і проводили експрес-гістологічне дослідження видаленого фрагмента. За наявності гістологічного підтвердження патології (аденоми або гіперплазії) хірург приймав рішення про цілковите видалення цієї збільшеної ПЩЗ.

Наразі провідні дослідники вказують на корисність і необхідність експрес-визначення ПГ у крові

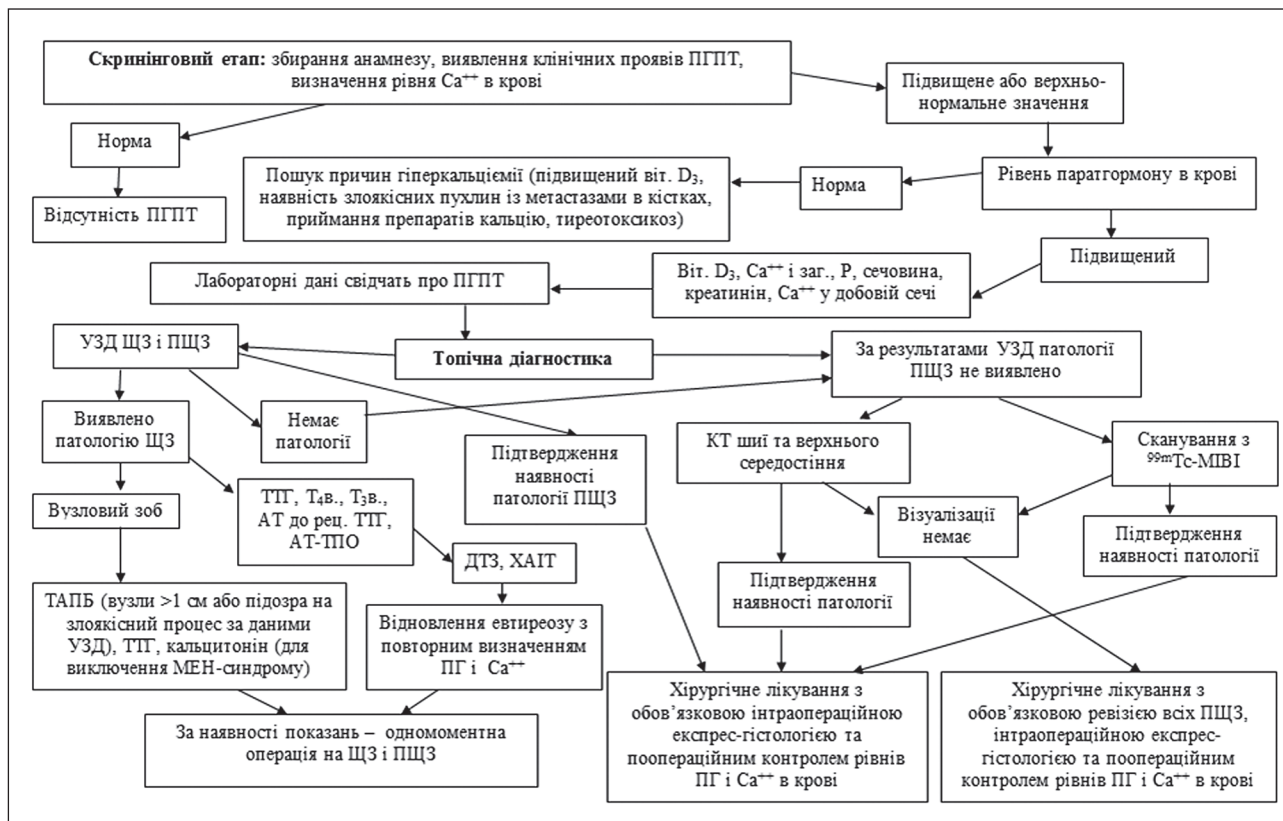


Рис. 1. Алгоритм обстеження пацієнтів.

напередодні та після видалення патологічної ПЩЗ. Рівень сироваткового ПГ після радикального видалення патологічно зміненої/змінених ПЩЗ має знизитись щонайменше на 50% від вихідного через 15 хвилин. Водночас такий шлях все одно не дає можливості оцінити необхідність видалення візуально зміненої залози без низки вихідних лабораторних тестів, що згадувалися вище. Під час роботи використовували метод швидкого поопераційного визначення ПГ після резекції однієї збільшеної залози за впевненості у наявності ПГПТ (через відсутність експрес-аналізатора ПГ): кров забирали за 30-60 хвилин по операції, а відповідь отримували через 6-12 годин, розуміючи, що цілком виключити ризик виконання первинно нерадикальної операції за таких умов неможливо. Тим не менше, випадків персистенції ПГПТ у цій групі хворих не спостерігалось.

За період подальшого спостереження впродовж 2013-2014 років серед пацієнтів, прооперованих 2011 і 2012 роками, випадків персистенції або рецидиву захворювання не виявлено.

Іншим специфічним ускладненням операцій на ЩЗ і ПЩЗ є поопераційна гіпокальціємія внаслідок ішемії або пошкодження ПЩЗ у ході тиреоїдних резекцій або через відносну атрофію «здорових» ПЩЗ після видалення гіперфункціонуючої залози

(паратиреоїдної аденоми). Зрозуміло, що одночасне виконання операції на ЩЗ і ПЩЗ може збільшити частоту та вираженість поопераційної гіпокальціємії. Натомість це питання практично не досліджувалось фахівцями. На ступінь і тривалість гіпокальціємії, на нашу думку, впливають обсяг операційного втручання на ЩЗ і ПЩЗ, виконання центральної дисекції шиї, наявність супутнього тиреотоксикозу або дефіциту вітаміну D.

За клінічними проявами гіпокальціємії після операції пацієнти розподілилися на 3 групи: 1) легка форма (безсимптомна, субклінічна): клінічно гіпокальціємія майже не проявляється, можливі слабо позитивні симптоми Труссо, Хвостека. Ca^{++} і ПГ – на нижній межі норми. Тривалість замісної терапії (до нормалізації рівня Ca^{++} у крові) – близько 1-2 тижнів. Розвивається, як правило, після видалення солітарної пухлини ПЩЗ, без втручання на ЩЗ або після іпсилатеральної гемитиреоїдектомії. Частота (за нашими даними) – 26,3%; 2) середньої тяжкості: є клінічні ознаки гіпокальціємії (парестезії в пальцях рук, носо-губного трикутника, судоми м'язів гомілки), позитивні симптоми Труссо, Хвостека. Рівень Ca^{++} знижено помірно, ПГ – трохи менший від норми (10-16 пг/мл). Тривалість замісної – близько 2-6 тижнів, до нормалізації рівнів Ca^{++} і ПГ у крові – близько 3-8 тижнів. Розвивається, як правило, після тиреоїдектомії з

центральною дисекцією ший (можливо ненавмисне видалення здорових ПЩЗ у ході широких центральних дирекцій із метастазуванням РЩЗ до лімфовузлів 6-ї групи) або контрлатеральної гемітиреоїдектомії та у разі видалення 1-2 патологічно змінених ПЩЗ. Частота — близько 63,2%; 3) тяжка форма: клінічні ознаки яскраво виражено (аж до розвитку «руки акушера»), різко позитивні симптоми Труссо, Хвостека, часті напади судом кінцівок, утруднення дихання. Пероральне приймання ліків комбінується з в/в введенням 10% розчинів кальцію хлориду або глюконату (3-7 днів по 40-120 мл на добу). Тривалість інтенсивної замісної терапії: до зникнення клінічних проявів — близько 2-4 тижнів, до нормалізації рівнів Ca^{++} і ПГ у крові — від 4-6 тижнів до кількох місяців. Розвивається, як правило, після видалення великої аденоми або раку чи кількох патологічно змінених ПЩЗ, за високих рівнів ПГ і Ca^{++} на передопераційному етапі та після виконання симультанної тотальної тиреоїдектомії. Частота складає близько 10,5%.

Важливим практичним клінічним доробком є отримані відомості про високу частоту поопераційної гіпокальціємії (83-92%), у т.ч. тяжкої (13-18%), у пацієнтів, яким виконували контрлатеральну (відносно видаленої ПЩЗ) гемітиреоїдектомію або тотальну тиреоїдектомію. Виявлені критерії прогнозу розвитку й тяжкості поопераційних гіпопаратиреозу та гіпокальціємії мають допомогти хірургам зосередитись на інтраопераційній профілактиці пошкоджень ПЩЗ і передбачувати несприятливий перебіг поопераційного періоду в пацієнтів із симультанним втручанням на цих ендокринних органах і застерегти від раннього виписування пацієнтів зі стаціонару.

Більшість хворих (91,3%) протягом перших 5-7 років регулярно (щонайменше 1-2 рази на рік) з'являлись у консультативну поліклініку для моніторингу виліковування у випадках РЩЗ, відсутності рецидиву за вузлового зоба, а також для добору адекватної замісної терапії за наявності поопераційного гіпотиреозу. Згідно з встановленими підходами до поопераційного моніторингу пацієнтів до переліку обов'язкових аналізів входить також дослідження рівня Ca^{++} у крові. За його результатами в процесі спостереження пацієнтів, оперованих 2006-2010 роками, виявлено 9 випадків ПГПТ, які в подальшому вимагали хірургічного лікування. З огляду на повільний ріст аденом ПЩЗ у переважній більшості випадків можна припустити, що відповідні морфологічні зміни в ПЩЗ (аденоми у 7 і гіперплазія у 2 хворих) вже існували на час первинної операції на ЩЗ у згаданий період, коли запропонований нами алгоритм скринінгу та діагностики ПГПТ на тлі захворювань ЩЗ ще не було впрова-

джено. Отже, можна вважати, що кількість «пропущених» (або персистуючих) випадків ПГПТ є не меншою від 9 з 4 180 прооперованих на ЩЗ пацієнтів — 0,2%. Це складає щонайменше 6% від усіх виявлених випадків ПГПТ у ретроспективній групі. Тобто, кожний 16-й випадок ПГПТ на тлі тиреоїдної хірургічної патології залишався нерозпізнаним.

Якщо порівняти ці цифри з відсутністю зареєстрованих випадків нерозпізнаного або персистуючого ПГПТ у проспективній групі пацієнтів, отримуємо цілком вірогідну різницю (0,2% проти 0%, $p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

1. За результатами ретроспективного клінічного дослідження частота ПГПТ на тлі хірургічної патології ЩЗ складає 3,6%. Застосування цілеспрямованого передопераційного скринінгу сприяє вірогідному збільшенню частоти виявлення такої поєднаної ендокринної патології до 5,9%.
2. Найчастішою патогістологічною формою ПГПТ у поєднанні з патологією ЩЗ є спорадичний варіант захворювання, морфологічним субстратом якого є солітарна аденома однієї ПЩЗ — 80,5%, гіперплазія однієї або кількох залоз трапляється в 19,5% випадків за умов адекватного передопераційного лабораторного обстеження; найчастішими варіантами поєднаних із ПГПТ тиреоїдних захворювань є багатовузловий зоб і рак ЩЗ. Виявлення ПГПТ на тлі дифузного токсичного зоба є рідкістю.
3. Проведення скринінгу гіперкальціємії та підвищеного рівня сироваткового паратгормону як основних критеріїв і визначення концентрації фосфору, креатиніну, сечовини, лужної фосфатази, вітаміну D 25(OH) у крові та рівня добової екскреції кальцію із сечею як допоміжних критеріїв суттєво підвищує ефективність передопераційної діагностики ПГПТ і вибір адекватної тактики у випадках випадкового виявлення збільшених ПЩЗ під час тиреоїдних операцій.
4. Сонографія з доплерівським дослідженням дозволяє встановити локалізацію патологічної ПЩЗ у 87% випадків та є найбільш доступним й ефективним методом. Усі складні випадки непевної візуалізації за даними УЗД (із доплерографією) вимагають застосування сцинтиграфії з $^{99\text{mTc-MIBI}}$ та КТ із внутрішньовенним контрастуванням і серійними зрізами з часовим градієнтом.
5. Застосування розробленої діагностично-лікувальної тактики у разі випадкового візуального виявлення збільшення ПЩЗ, у тому числі мульт-

тигляндкулярного, заснованої на інтраопераційній експрес-біопсії найбільш гіперплазованої ПЩЗ, і врахування передопераційних критеріїв вторинного гіперпаратиреозу (дефіцит вітаміну

D, хронічна ниркова недостатність, мальабсорбція), дозволяють у переважній більшості випадків (91,3%) обрати вірний обсяг оперативного втручання на ПЩЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вильховой С. О. Клинические проявления и диагностика первичного гиперпаратиреоза. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. Запорізький державний медичний університет. 2006. № 17. С. 4–8.
2. Никоненко А.С., Загородний С.Н., Вильховой С. О., Доля О. С. Возможности диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. *Сучасні медичні технології*. 2013. № 3. С. 134–136.
3. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы. 2009. С. 145–151.
4. Калинин А. П., Казанцева И. А., Котова И. В. Ошибки и трудности в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза. *Анналы хирургии*. 2007. № 6. С. 5–7.
5. Никоненко А. С., Загородний С. Н., Головкин Н. Г. Симультаные операции при хирургическом лечении больных с эндокринной патологией. *Сучасні медичні технології*. 2013. № 3. С. 137–139.
6. Черненко С. М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Монография. Киев, 2011. 148 с.
7. Эндокринология. Национальное руководство / под редакцией Дедова И. И., Мельниченко Г.А. 2011. 218 с.
8. Bilezikian J. P., Khan A. A., Potts J. T. J. JR on behalf of the Third International workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International workshop. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, № 2. P. 335–339.
9. Sousa A. A., Salles J. M. P., Soares J. M. A. Factors preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2012. Vol. 39, № 6. P. 476–482.
10. Norman J., Lopez J., Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: Why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J. Am. Coll. Surg.* 2012. Vol. 214, № 3. P. 260–269.
11. Nasiri S., Soroush A., Hashemi A.P. Parathyroid adenoma localization. *Med. J. Islam Repub. Iran*. 2012. Vol. 26, 3. P. 103–109.
12. Simonds W. F., Weinstein L. S., Collins M. T. Sleeping parathyroid tumor: rapid hyperfunction after removal of the dominant tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 6. P. 1834–1841.
13. Sanjay Kalra, Manash P. Baruah, Rakesh Sahay, Kanishka Sawhney. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 17, № 2. P. 320–322.

REFERENCES

1. Vilhovoy S. O. (2006) Klinicheskie proyavleniya i diagnostika pervichnogo giperparatireosa [Clinical manifestation and diagnosis of primary hyperparathyroidism]. Aktualni putannya farmaceutichnoyi ta medichnoyi nauky ta praktiku: zb. nauk. st. Zaporizhskuy derzhavnuy medichnuy universitet, Vup. 17, 4-8.
2. Nikonenko A. S., Zagorodniy S. N., Vilhovoy S. O., Dolya O. S. (2013). Vozmozhnosti diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya pervichnogo hiperparatireosa [Possibilities of diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism]. Suchasni medichni tehnologii, № 3, 134–136.
3. Kettayl V. M., Arki R. A. (2009). Patofiziologiya endocrinnoy sistemy. M., 145-151.
4. Kalinin A. P., Kazanceva I. A., Kotova I. V. (2007). Oshibki i trudnosti v hirurgicheskoy lechenii pervichnogo hiperparatireosa [Errors and difficulties in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism]. Annaly hirurgii, № 6, 5–7.
5. Nikonenko A. S., Zagorodniy S. N., Golovko N. G. (2013). Simultannie operacii pri hirurgicheskoy lechenii bolnih s endocrinnoy patologiyey [Simultaneous operations in the surgical treatment of patients with endocrine pathology]. Suchasni medichni tehnologii, № 3, 137–139.
6. Cherenko S.M. (2011). Pervichniy hiperparatireos: osnovy patogeneza, diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya [Primary hyperparathyroidism: the basics of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment]. Monografiya, K., 148.
7. Endocrinologiya. (2011). Nacionalnoe rukovodstvo / pod redakciey I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. 218.
8. Bilezikian J. P., Khan A. A., Potts J. T. (2009). JR on behalf of the Third International workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 94, № 2, 335–339.
9. Sousa A.A., Salles J.M.P., Soares J.M.A. (2012). Factors preditores parahipocalcemia pós-tireoidectomia. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Vol. 39, № 6, 476–482.
10. Norman J., Lopez J., Politz D. J. Am. (2012). Abandoning unilateral parathyroidectomy: Why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J. Am. Coll. Surg.* Vol. 214, № 3, 260–269.
11. Nasiri S., Soroush A., Hashemi A.P. (2012). Parathyroid adenoma localization. *Med. J. Islam Repub. Iran*, Vol. 26, № 3, 103–109.
12. Simonds W. F., Weinstein L. S., Collins M. T. (2012). Sleeping parathyroid tumor: rapid hyperfunction after removal of the dominant tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 97, № 6, 1834–1841.
13. Sanjay Kalra, Manash P. Baruah, Rakesh Sahay, Kanishka Sawhney. (2013). The history of parathyroid endocrinology. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, Vol. 17, № 2, 320–322.

*Резюме***УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****С.А. Шептуха**

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне различной хирургической патологии щитовидной железы.

Материал и методы. Основой исследования стали результаты анализа клинического материала 6 193 пациентов, прооперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) на протяжении 2006-2012 гг. По макету исследования 4 180 пациентов составили ретроспективную группу, 2 013 пациентов – проспективную. В работе использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные методы обследования, хирургические методы лечения, статистические методы обработки материала.

Результаты. Доказано что при верхне-нормальных показателях ионизированного кальция (Ca^{++}) в крови (1,25-1,32 ммоль/л) визуально увеличенные паращитовидные железы (ПЩЖ) требуют удаления из-за высокой вероятности скрытого или недиагностированного на дооперационном этапе первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). По результатам анализа полученных данных разработан алгоритм дооперационного скрининга ПГПТ. Он позволил увеличить выявление заболевания с 3,6% в ретроспективной группе до 5,9% в проспективной. У 9 из 4 180 (0,2%) раньше прооперированных на ЩЖ пациентов ретроспективной группы при дальнейшем мониторинге развился ПГПТ, что составило 6,0% от всех выявленных за этот промежуток времени случаев ПГПТ. В проспективной группе случаев рецидива или персистенции ПГПТ не было. Самым доступным методом топической диагностики опухолей ПЩЖ и патологии ЩЖ остается ультразвуковая сонография (чувствительность 76%). Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ дала возможность выявить и локализовать патологически измененную ПЩЖ в 81,5% случаев (44 из 54). Эффективность КТ шеи составила 71,2% (37 из 52 случаев). Оперативные вмешательства выполнялись из традиционного доступа по Кохеру, миниворотникообразного или минидоступа непосредственно над опухолью ПЩЖ. Доказано что выполнение симультанных операций на ЩЖ и ПЩЖ обуславливает высокий риск развития гипокальциемии (83-92%).

Вывод. Скрининг гиперкальциемии существенно повышает эффективность передооперационной диагностики первичного гиперпаратиреоза среди пациентов с хирургической патологией щитовидной железы.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, паращитовидные железы, заболевания щитовидной железы, сочетанная патология, симультанные операции.

Summary

IMPROVING OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH THYROID PATHOLOGY

S.A. Sheptukha

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

The aim of the study. Improving the effectiveness of diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism against a background of various surgical pathologies of the thyroid gland.

Materials and methods. The basis of the study was the results of the analysis of the clinical material of 6,193 patients operated on a variety of thyroid diseases during 2006-2012.

Results. According to the research model 4180 patients – retrospective group; 2013 persons – prospective group. It has been proved that the removal of increased PTG was needed because of the high probability of latent PHPT at upper-normal indices of ionized blood calcium (1.25-1.32 mmol/L). Algorithm of preoperative screening for PHPT allowed the significant increase in determining diseases (from 3.6% in the retrospective group within 2006-2010 years to 5.9% in the prospective group within 2011-2012 years) ($p < 0.05$) according to the results of the 1st retrospective group. During this period of time, PHPT, composing 6% of all identified cases, was at least developed in 9 of 4180 (0.2%) patients who were underwent to thyroid surgery in the retrospective group. There were no cases of relapses or persistence of PHPT during follow-up in the prospective group ($p < 0.05$). Sonography (sensitivity 76%) remains the most advisable method of topical diagnosis. ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy allowed to localize the pathologically changed PTG in 44 of 54 cases (81%). Necessity of neck computer tomography (72% sensitivity) was appeared in 52 cases. The choice of surgical approach was determined by results of topical diagnosis, comorbidity and previous thyroid interventions: Kocher standard incision, small medial incision or direct mini-incision over the parathyroid tumour. Simultaneous TG and PTG operations cause an increased risk of hypocalcemia (83-92%).

Conclusions. Hypercalcemia screening significantly increases the efficiency of preoperative diagnosis of primary hyperparathyroidism among patients with thyroid gland surgery.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroid glands, thyroid diseases, combined pathology, simultaneous surgery.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.*

УДК 616.33-006-089+616-007.7
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.12

О.Г. Курик^{1,2}, М.Ю. Коломоєць¹, В.О. Яковенко^{1,2,3}, Р.П. Ткаченко¹

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПІДСЛИЗОВИХ НОВОУТВОРЕНЬ ШЛУНКА ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ШЛЯХОМ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ПІДСЛИЗОВОЇ ДИСЕКЦІЇ

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

³ Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», Київ, Україна

Резюме

Застосування сучасних методів ендоскопічної діагностики, таких як відеоезофагогастроуденоскопія (ВЕФГДС) із підсиленням ендоскопічного зображення, дає можливість діагностувати не епітеліальні підслизові утворення шлунка (НПУШ) на ранніх стадіях. Після проведення ендоскопічного дослідження (УЗД) для визначення розмірів пухлини виконують ендоскопічну підслизову дисекцію (ЕПД), що є лікувальною маніпуляцією, а за наявності пухлини в краях резекції може розглядатися як розширена біопсія для обрання тактики подальшого лікування.

Мета – визначити патогістологічні й імуногістохімічні характеристики НПУШ після ЕПД.

Матеріал і методи. Проведено дослідження клінічних і патоморфологічних даних 23 пацієнтів із НПУШ після ЕПД на базі Медичного центру «Універсальна клініка» «Оберіг» у період 2009-2017 роки. Пацієнтам виконували ВЕФГДС, ендоскопічне УЗД (Olympus EUS EXERA EU-M60, UM DP20-25R) та ЕПД пухлин (Olympus Exera II, GIF Q-160Z, Olympus Exera III, GIF HQ-190). Для морфологічної верифікації проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХ). Для диференційної діагностики гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГСП) і лейоміом використовували маркери CD117 (c-kit), DOG-1, CD34, десмін, гладеньком'язовий антиген (SMA); для діагностики нейроендокринних пухлин (НЕП) – хромогранін А та нейрон-специфічну енолазу. Потенціал малігнізації пухлин визначали з урахуванням розміру, індексу мітотичної активності та показників маркера проліферації Ki-67.

Результати. Серед 23 пацієнтів було 9 чоловіків і 14 жінок, віком від 25 до 67 років. Ендоскопічне УЗД виявило 18 пухлин (79%; 95% ДІ 62,4-95,6%) у підслизовому і 5 (21%; 95% ДІ 4,4-37,6%) – у підслизовому та м'язовому шарах. Середній розмір пухлини був 11 мм (діапазон 4-35 мм). Пухлини розміром ≤ 20 мм виявлено в 19 випадках (86%; 95% ДІ 71,8-100%) і > 20 мм – у 4 (14%; 95% ДІ 0-28,2%). Різниця вірогідна: $p=0,0001$, відношення шансів 12,96; 95% довірчий інтервал 3,19-52,6%. Було діагностовано: 9 НЕП, 5 ГСП, 4 лейоміоми, 2 запальних фіброзних поліпи – пухлини Ванека, 1 гломусну пухлину, 1 кальцифіковану фіброзну пухлину, 1 аберантну підшлункову залозу.

Висновки. ЕПД є ефективним і безпечним методом лікування пацієнтів із НПУШ. Остаточний діагноз може бути встановлений після морфологічної верифікації пухлин, зокрема з використанням ІГХ.

Ключові слова: не епітеліальні підслизові утворення шлунка, ендоскопічна підслизова дисекція, патоморфологічний діагноз, імуногістохімічне дослідження.

ВСТУП

Не епітеліальні підслизові утворення шлунка (НПУШ) — це група пухлин м'язового, судинного, невrogenного та змішаного походження, а також вади розвитку у вигляді ектопії підшлункової залози. Трапляються ці підслизові утворення досить зрідка, їх діагностують приблизно в 0,5% усіх ендоскопічних досліджень [24]. У верхніх відділах травного тракту найчастішою локалізацією цих пухлин є шлунок — 60% випадків; у стравоході вони розвиваються в 30%, у дванадцятипалій кишці — в 10% спостережень [20].

Впродовж тривалого часу підслизові утворення шлунка вважали доброякісними, і лише 1983 року, коли було виділено потенційно злоякісні гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП), було змінено діагностичну та лікувальну тактику.

Застосування сучасних методів ендоскопічної діагностики, таких як відеоезофагогастроудоденоскопія (ВЕФГДС) із підсиленням ендоскопічного зображення, дає можливість діагностувати НПУШ на ранніх стадіях [24]. Зазвичай вони діагностуються як поліпоподібні утворення, часто з виразкуванням. Далі проводять ендоскопічне дослідження для визначення розмірів пухлини, наявності або відсутності інвазійного росту, після чого можливо проведення мініінвазійного оперативного втручання. Ендоскопічному видаленню підлягають пухлини, що знаходяться у м'язовій пластинці слизової або в підслизовому шарі стінки шлунка; за локалізації новоутворення в м'язовому шарі необхідно проводити резекцію стінки шлунка [39, 40].

Ендоскопічна підслизова дисекція (ЕПД) є лікувальною маніпуляцією [9, 14], а в разі наявності пухлини в краях резекції може розглядатися як розширена біопсія для обрання тактики подальшого лікування [28].

Мета — визначити патогістологічні і імуногістохімічні характеристики НПУШ після ЕПД.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведений аналіз клінічних даних і результатів патоморфологічного дослідження 23 пацієнтів з НПУШ після ЕПД на базі Медичного центру «Універсальна клініка» Оберіг за період 2009 — 2017 років. ВЕФГДС, ендоскопічне УЗД і ЕПД пухлин (апарати Olympus Exera II, GIF Q-160Z, Olympus Exera III, GIF HQ-190) були виконані одним досвідченим ендоскопістом.

Для морфологічного дослідження операційний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Для проведення матеріалу після фіксації використовували гістопротектор карусельного типу STP-120, для заливки парафінових блоків — станцію ЕС-350, для різання парафінових блоків — ротаційний мікротом серії НМ-340Е (Microm, Німеччина). Зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксильном-еозином. Використовували мікроскоп Axioskop 40 із фотокамерою AxioCam MRc5 (CarlZeiss).

Для морфологічної верифікації проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХ). Для диференційної діагностики гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГІСП) і лейоміом використовували маркери CD117 (c-kit), DOG-1, CD34, десмін, гладеньком'язовий антиген (SMA); для діагностики нейроендокринних пухлин (НЕП) — маркери хромогранін А та нейрон-специфічну енолазу. Потенціал малігнізації пухлин визначали з урахуванням їх розміру, індексу мітотичної активності та показників маркера проліферації Ki-67.

Дані опрацьовано методами варіаційної статистики з розрахунком статистичної значущості: двобічний точний критерій Фішера, відношення шансів (ВШ). Довірчий інтервал (ДІ) в дослідженні прийнято за 95% (розрахований за відкоректованим методом Вальда).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед 23 пацієнтів було 9 чоловіків і 14 жінок, віком від 25 до 67 років. Ендоскопічне УЗД виявило 18 пухлин (79%; 95% ДІ 62,4-95,6%) у підслизовому та 5 (21%; 95% ДІ 4,4-37,6%) — у м'язовому шарі. Середній розмір пухлини складав 11 мм (діапазон 4-35 мм). Пухлини мали розмір ≤ 20 мм у 17 випадках (86%; 95% ДІ 71,8-100%) і > 20 мм — у 4 (14%; 95% ДІ 0-28,2%). Різниця вірогідна: $p=0,0001$, відношення шансів 12,96; 95% ДІ 3,19-52,6%. Було діагностовано: 9 НЕП, 5 ГІСП, 4 лейоміоми, 2 запальних фіброзних поліпи — пухлини Ванека, 1 гломусну пухлину, 1 кальцифіковану фіброзну пухлину, 1 аберантну підшлункову залозу.

Для всіх пухлин оцінювали повноту резекції — наявність або відсутність елементів пухлини в краях резекції. Всі описані пухлини було видалено радикально.

З усіх видалених шляхом ЕПД пухлин шлунка найбільшу кількість (9 випадків) представлено НЕП. Цій групі пухлин шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з акцентом на їх морфологічну та імуногістохімічну верифікацію присвячено нашу статтю в

попередньому випуску даного журналу [1], тому не будемо детально зупинятися на патоморфологічних характеристиках цих пухлин, а лише представимо фото НЕП шлунка 25-річної пацієнтки Л. На рис. 1 і 2 представлено фрагмент слизової та підслизової оболонки шлунка з пухлиною після ЕПД. Нижній край резекції – в межах незміненої підслизової оболонки, тобто пухлину видалено радикально. На рис. 3 чітко видно типові структури НЕП у слизовій оболонці шлунка.

Детальніше слід зупинитися на ГІСП, після виділення яких в окрему групу постало питання про необхідність хірургічних втручань із приводу НПУШ.

ГІСП є похідними сполучної тканини, на відміну від більшості гастроінтестинальних пухлин, що мають епітеліальне походження. Вважається, що ГІСП виникають з інтерстиціальних клітин Кахалі [11], які в нормі беруть участь у регуляції

спонтанної моторики ШКТ і розташовуються між циркулярними і поздовжніми м'язовими волокнами стінки органів ШКТ. ГІСП частіше локалізуються в шлунку (40-60%) і тонкій кишці (30-35%), рідше уражаються ободова та пряма кишка (5-15%), вкрай зрідка – стравохід [43].

ГІСП було запропоновано як діагностичний термін 1983 року М.Т. Mazur и Н.В. Clark. До кінця 1990-х років більшість не епітеліальних пухлин ШКТ відносили до ГІСП. Патогістологічно на той час було неможливо диференціювати типи пухлин, які розрізняються молекулярними особливостями.

Розуміння біології ГІСП змінилося після ідентифікації її молекулярного підґрунтя – мутацій у гені *KIT* або *PDGFRA* [16]. Після цього багато пухлин було виключено з цієї групи, водночас до цієї групи було включено пухлини, які раніше розцінювали як інші саркоми та недиференційовані карциноми. Наприклад, пухлини, які раніше діагностували як лейоміосаркоми шлунка та тонкої кишки, на підставі імуногістохімічних даних було віднесено до ГІСП. На сьогоднішній день усі ГІСП розглядаються як потенційно злоякісні [29]. Разом із тим, ГІСП мають різну оцінку ризику рецидиву та метастазування залежно від локалізації, розміру та числа мітотичних фігур [12].

Приблизно 85% ГІСП асоційовано з порушеннями функціонування сигнального шляху *c-kit* [12]. *KIT* – це ген, що кодує білок *c-kit*, трансмембранний рецептор фактора стовбурових клітин. Порушення функціонування сигнального *c-kit* найчастіше обумовлено мутацією самого гена *KIT*. Молекула *c-kit* містить довгий позаклітинний домен, трансмембранний сегмент і внутрішньоклітинну частину. Близько 90% всіх мута-

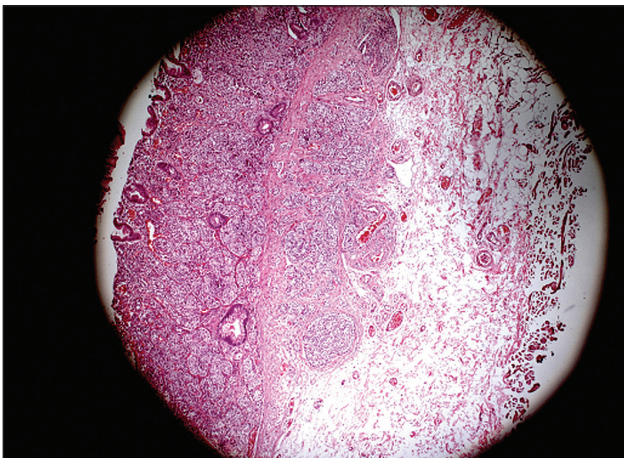


Рис. 1. НЕП шлунка після ЕПД. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 70$.

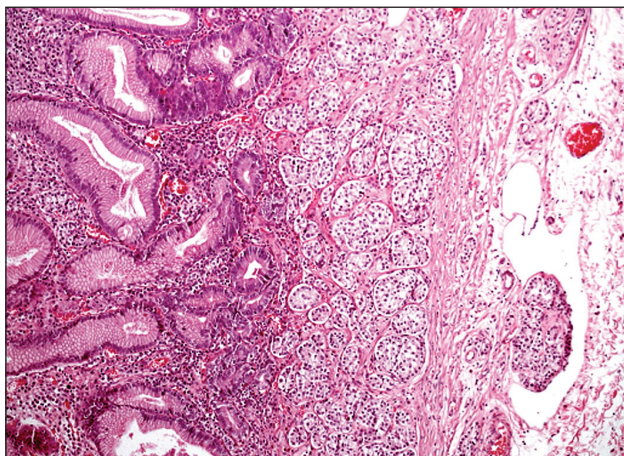


Рис. 2. НЕП шлунка. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 200$.

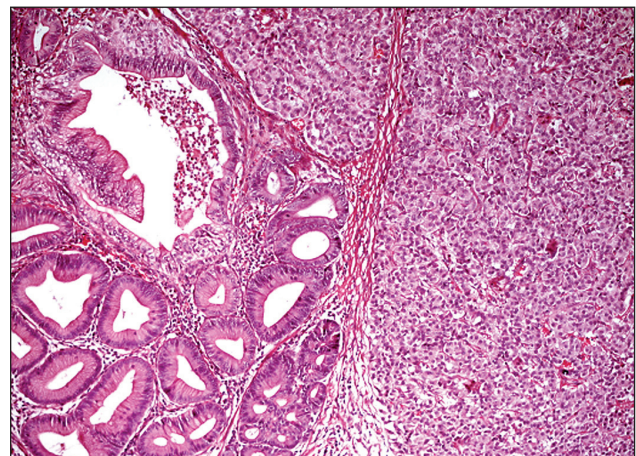


Рис. 3. НЕП шлунка. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 200$.

цій *KIT* відбувається в ДНК, що кодує внутрішньоклітинний домен (екзон 11), який працює як тирозинкіназа для активації інших ферментів [6]. Мутантні форми *c-kit* можуть функціонувати незалежно від активації фактором стовбурових клітин, що призводить до високої частоти поділу клітин і, можливо, геномної нестабільності. Можливо, для розвитку ГІСП потрібні додаткові мутації, проте мутація *KIT*, ймовірно, є першою ланкою цього процесу [15].

Відомо, що за ГІСП спостерігаються мутації в екзонах гена *KIT* 11, 9, і, зрідка, 13 і 17. Визначення місця локалізації мутацій дозволяє робити прогноз щодо перебігу захворювання та вибору схеми лікування. Тирозинкіназна активність *c-kit* має велике значення для спрямованої терапії ГІСП [25].

Оскільки ГІСП походять із м'язового шару, невеликі пухлини частіше візуалізуються як підслизове об'ємне утворення. Поверхня слизової над пухлиною є інтактною або з виразкуванням, що трапляється в 50% ГІСП. За результатами КТ із контрастним підсиленням невеликі ГІСП зазвичай візуалізуються як інтрамуральні утворення з рівними, чіткими контурами та гомогенним контрастуванням [43]. Проте навіть за наявності радіологічних ознак злоякісності слід враховувати, що вони можуть бути обумовленими іншою пухлиною; остаточний діагноз має встановлюватися лише імуногістохімічним методом.

За підозри на ГІСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (*c-kit*) – 95% усіх ГІСП є CD117-позитивними (необхідно враховувати, що тучні клітини також є CD117-позитивними). До інших можливих маркерів ГІСП належать CD34, DOG-1, десмин і віментин [22, 35].

У разі негативного результату забарвлення CD117 у випадках підозри на ГІСП може використовуватися нове антитіло DOG-1 [44]. Також для підтвердження діагнозу може застосовуватися секвенування *KIT* і *PDGFRA* [4, 33].

Складність діагностики пов'язано з наявністю гістологічної схожості з багатьма м'якотканинними новоутвореннями, серед яких основними вважають пухлини міогенного та ліпогенного походження. Тому необхідним є використання додаткового імуногістохімічного дослідження, в оцінці результатів якого також виникають труднощі через відсутність у деяких випадках забарвлення діагностичними маркерами та наявності реакції маркерів, що мають виключати діагноз ГІСП.

Під час визначення потенціалу злоякісності зазвичай спираються на відносно доступний і зазначений у класифікації пухлин ШКТ ВООЗ критерій – експресію Ki-67: як низький потенціал злоякісності трактується забарвлення менше від 5% клітин ГІСП, помірний – від 6% до 10%, високий – понад 10% [8].

Останніми роками у вітчизняній літературі з'явилися праці, в яких автори широко досліджують імуногістохімічний профіль ГІСП [2, 3]. Маркер CD117 визначається у 94% досліджуваних новоутворень, що свідчить про його високу чутливість, натомість існує 6% ГІСП, які неможливо підтвердити цим маркером. Наявність і характер експресії вірогідно не залежить від гістологічних критеріїв та імуногістохімічних показників [2].

Експресія маркерів DOG1, CD34, десміну визначається у 90%, 76% і 50% відповідно досліджуваних зразків ГІСП. Проте не виявлено вірогідної залежності між характером і наявністю забарвлення маркерами, досліджуваними клініко-морфологічними характеристиками та імуногістохімічними показниками. Маркер PDGFR визначається у 61,1% досліджуваних зразків, серед яких є CD117 позитивні та негативні новоутворення, що свідчить про корисність його використання під час верифікації діагнозу ГІСП [2]. Також доведено, що у ГІСП із вираженою експресією CD117 визначається забарвлення *PDGFR*, а за відсутності останнього CD117 має переважно помірну та виражену реакцію [3].

Маркери ліпогенного (S100) і м'язового (MSA) походження визначаються лише у 8% випадків ГІСП, проте ці маркери потрібно використовувати під час проведення диференційної діагностики з іншими мезенхімальними новоутвореннями [3].

Для коректної верифікації ГІСП та визначення потенціалу злоякісності необхідно використовувати комплексну оцінку гістологічних критеріїв та панелі імуногістохімічних маркерів (CD117, DOG1, PDGFR, CD34, S100, десмін, Ki-67, p16), що обґрунтовується відсутністю достатньої чутливості кожного маркера окремо та залежності між наявністю їх експресії [2, 3, 8].

Нами діагностовано 5 випадків ГІСП. Наводимо випадок пухлини шлунка у пацієнтки Б., 49 років. Підслизове утворення шлунка було діагностовано ендоскопічно. Після проведення ЕПД за результатами гістологічного дослідження виявлено пухлину, що складалась із довгих пучків відносно коротких веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою, світлим ядром, що містили дрібногранулярний хроматин (рис. 4). Мітотичні фігури не

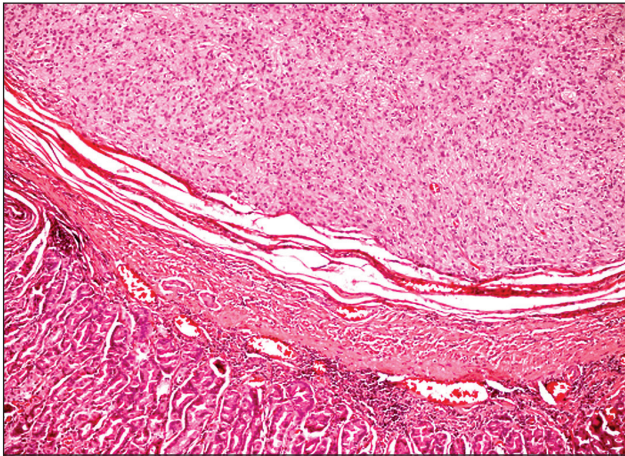


Рис. 4. ГІСП шлунка. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 100$.

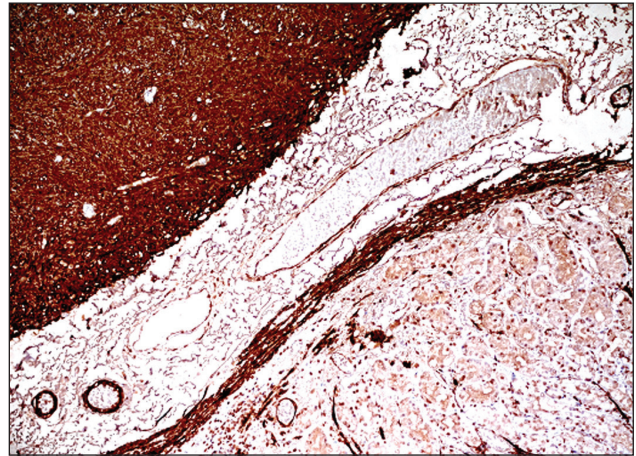


Рис. 5. ГІСП шлунка. ІГХ. Позитивна цитоплазматична та мембранна реакція з маркером CD117, $\times 100$.

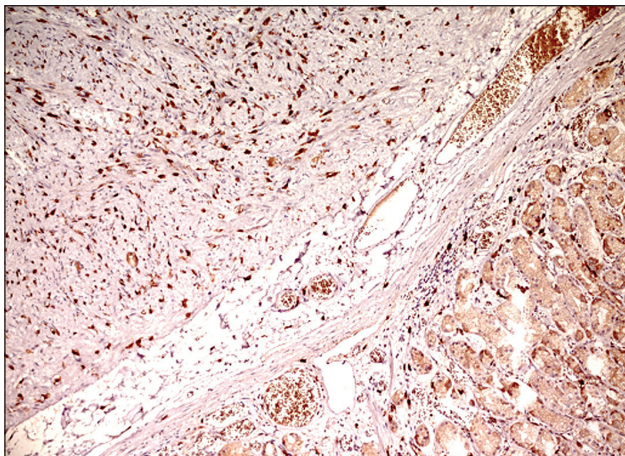


Рис. 6. ГІСП шлунка. ІГХ. Позитивна цитоплазматична та мембранна реакція з маркером DOG1, $\times 100$.

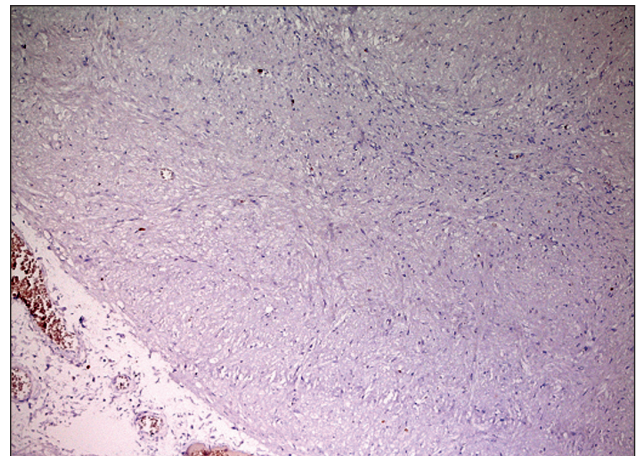


Рис. 7. ГІСП шлунка. ІГХ. Вкрай низька ядерна реакція з маркером Ki-67, $\times 100$.

виявлялись. Будова пухлини найбільше відповідала ГІСП. Для підтвердження діагнозу проведено ІГХ дослідження. За його результатами клітини пухли-

ни виявились позитивними на CD117 (c-kit), DOG-1 (рис. 5, 6) і CD34. Такий імунотип характерний для ГІСП. Для маркера проліферації Ki-67 позитивну реакцію виявлено в 0,8% клітин пухлини (рис. 7), що характерно для ГІСП із низьким метастатичним потенціалом.

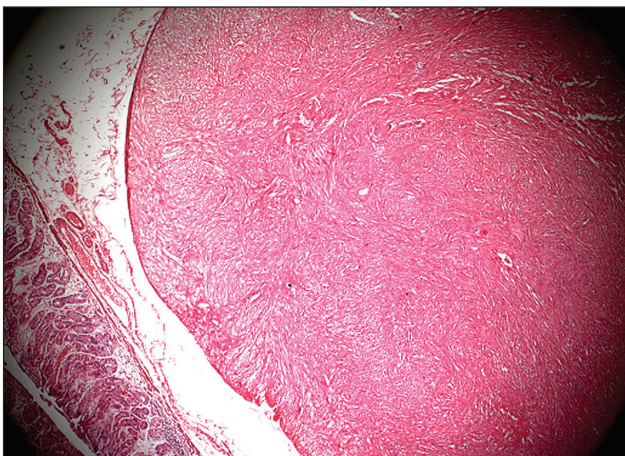


Рис. 8. Лейоміома шлунка після ЕПД. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 70$.

Лейоміоми діагностовано в 4 пацієнтів. Випадок пацієнтки К., 50 років. Ендоскопічно діагностовано підслизове утворення антрального відділу шлунка, проведено ЕПД (рис. 8). Гістологічно пухлина складалася з довгих пучків веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою та світлим ядром. Мітотичні фігури не виявлялися. Будова пухлини найбільш відповідала лейоміомі, але для виключення ГІСП проведено ІГХ. За його результатами клітини пухлини виявились позитивними на гладеньком'язовий актин альфа та негативними — на CD34, CD117 (c-kit) та DOG-1. Отже, імунотип клітин пухлини відповідав лейоміомі. Менш від 1% пухлинних клітин були позитивними на

маркер проліферації Ki-67, що підтверджує добро-
якісну біологічну поведінку пухлини.

У двох випадках спостерігали запальний фіброз-
ний поліп, що має назву «пухлини Ванека» —
1949 року J. Vanes описав запальний фіброзний
поліп як «шлункову підслизову гранульому з еози-
нофільною інфільтрацією». Запальні фіброзні полі-
пи знаходять найчастіше в антральному відділі
шлунка та термінальному відділі клубової кишки [5,
45]. Зазвичай їх знаходять випадково або під час
ендоскопічного дослідження з приводу шлункової
кровотечі, оскільки ці поліпи можуть виразкуватися
[37]. Причинами виникнення запальних фіброзних
поліпів перш за все вважають алергічні чинники, а
також гіпер- або ахлоргідрію, проте це питання
остаточно не вивчено [30].

Запальні фіброзні поліпи зазвичай знаходяться
у підслизовому шарі, хоча описано й ураження
лише слизової оболонки. За результатами ендоуль-

тразвукового дослідження запальний фіброзний
поліп, на відміну від лейоміоми, має нечіткий
зовнішній контур [32]. Ці поліпи складаються з
веретеноподібних клітин, дрібних тонкостінних
судин, інфільтрату з лімфоцитів, гістіоцитів, плаз-
матичних клітин, еозинофілів у значній кількості
(рис. 9, 10). Іноді в них виявляють багатоядерні
гігантські клітини з гіперхромними ядрами [17].
ІГХ дослідження виявило, що більшість цих пухлин
є позитивними до CD34, натомість стромальний
компонент пухлини негативний до CD117 [26].
Більшість авторів стверджують, що ці поліпи не
рецидивують після видалення, отже ЕПД є адекват-
ним методом лікування [10, 36, 38].

Гломусна пухлина (гломус ангіома) має різну
локалізацію, в шлунку вона формується досить
зрідка [32, 33]. Вона походить з гломусних тілець,
що відіграють роль у регуляції артеріального крово-
бігу, а також забезпечують чутливість до темпера-
турних коливань. Гломусна пухлина складається з

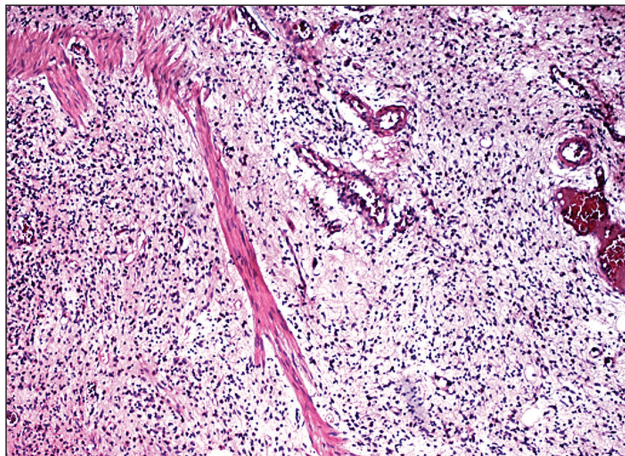


Рис. 9. Запальний фіброзний поліп шлунка.
Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 100$.

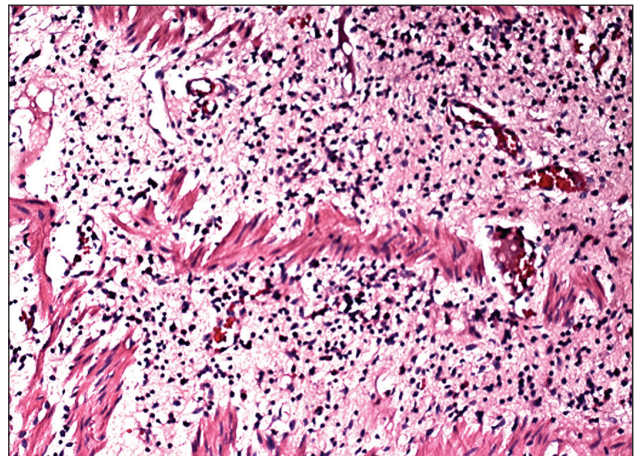


Рис. 10. Запальний фіброзний поліп шлунка.
Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 200$.

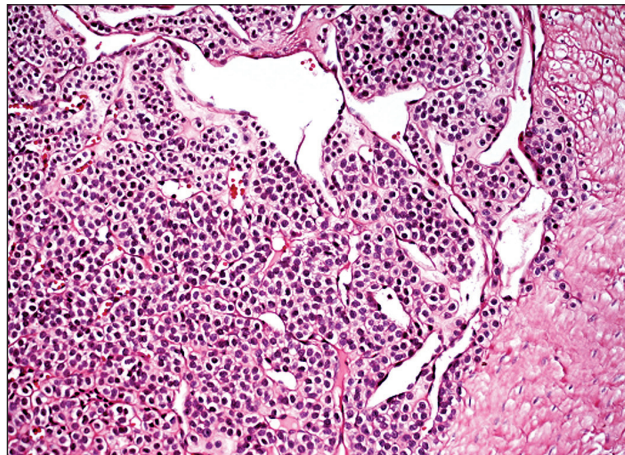


Рис. 11. Гломусна пухлина шлунка.
Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 200$.

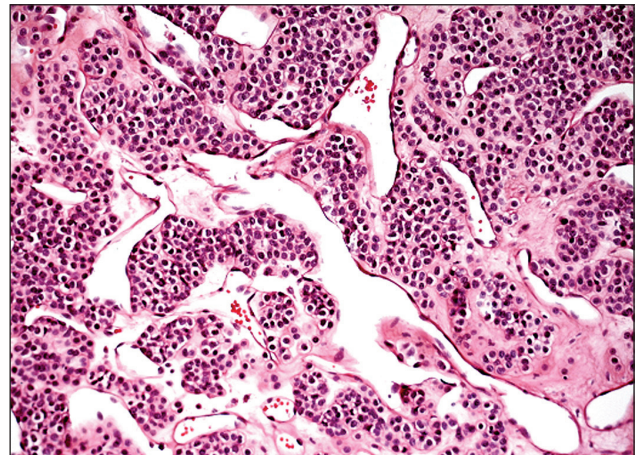


Рис. 12. Гломусна пухлина шлунка.
Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 200$.

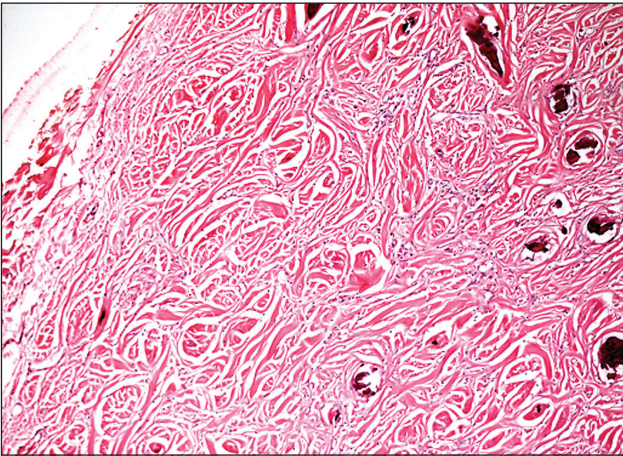


Рис. 13. Кальцифікована фіброзна пухлина шлунка. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 100$.

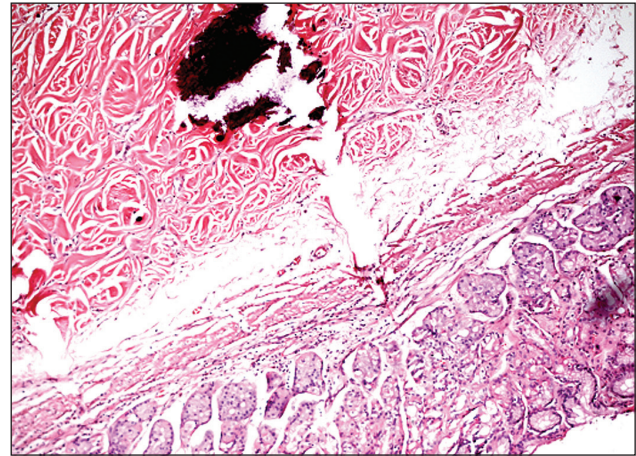


Рис. 14. Кальцифікована фіброзна пухлина шлунка. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 200$.

щілястих судин, що їх вистелено ендотелієм та оточено муфтами з епітеліюїдних (гломусних) клітин (рис. 11, 12). Клінічно пухлина може проявлятися кровотечею внаслідок виразкування [31]. Зазвичай діагностується в шлунку на ранніх стадіях, із подальшим успішним ендоскопічним мініінвазивним видаленням [46, 47], проте описано випадок злоякісної гломусної пухлини з метастазами [42]. Мікроскопічно її диференціюють насамперед із ГІСТ і НЕП [18]. За результатами ІГХ дослідження пухлина виявилася позитивною до гладеньком'язового актину та негативною до хромограніну, CD56 і цитокератину. В описаному випадку гломусну пухлину діагностовано у 34-річного пацієнта К.

Кальцифікована фіброзна пухлина шлунка — доброякісне утворення, трапляється вкрай зрідка, за даними літератури — в 0,36% випадків всіх субмукозних утворень шлунка [7]. Разом із тим, ця пухлина може розвиватись у легенях, надниркових залозах, плеврі, очеревині тощо. Її представлено пере-

важно гіалінізованими колагеновими волокнами з кальцифікатами, які є наслідком дистрофічних змін (рис. 13, 14). За результатами ІГХ дослідження пухлина була позитивною до віментину. ІГХ реакції з маркерами CD117, CD34, десмін, актин, S100 були негативними.

Аберантна підшлункова залоза ендоскопічно виглядає як типове підслизове утворення, що найчастіше розташовано в антральному відділі шлунка; інколи на слизовій, що покриває утворення, можна візуалізувати устя вивідної протоки. Аберантні підшлункові залози можуть бути в підслизовому, м'язовому шарі стінки шлунка та навіть субсерозно [21]. За результатами ендосонографії їх сформовано гіпоехогенною тканиною неоднорідної будови з можливими анехогенними включеннями — протоковою системою аберантної підшлункової залози [19, 34]. Гістологічно виділяють три типи аберантної підшлункової залози [41]. Перший тип має будову, характерну для підшлункової залози з наяв-



Рис. 15. Аберантна підшлункова залоза в шлунку. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 70$.

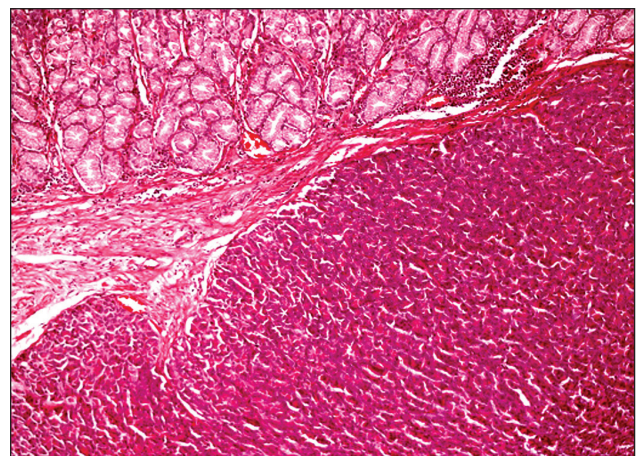


Рис. 16. Аберантна підшлункова залоза в шлунку. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 200$.

ністю всіх її структурних компонентів – ацинарних клітин, острівцевих клітин і протокової системи. Другий тип представлено ацинарними клітинами підшлункової залози та протоками, клітини острівців відсутні. Третій тип представлено лише протоковою системою. Оскільки остаточний діагноз абераційної підшлункової залози, як і всіх інших НПУШ, можна встановити лише на поопераційному матеріалі, необхідним є проведення мініінвазивного ендоскопічного втручання [27, 48].

Ми спостерігали абераційну підшлункову залозу другого гістологічного типу в антральному відділі шлунка у 36-річного пацієнта П. (рис. 15, 16).

ВИСНОВКИ

ЕПД є ефективним і безпечним методом лікування пацієнтів із НПУШ. Остаточний діагноз може бути встановлений після морфологічної верифікації пухлин, зокрема з використанням ІГХ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Курик О. Г., Коломоєць М. Ю., Яковенко В. О. Нейроендокринні пухлини шлунково-кишкового тракту: морфологічна діагностика. Клінічна і профілактична медицина. 2017. №2. С. 58-63.
2. Скорик В. Р. Визначення діагностичного та прогностичного значення пухлино-специфічних маркерів (CD117, DOG1, CD34, PDGFR-A), показників м'язової (SMA, MSA, десмін) та гіпогенної (S100) диференціації, експресії Ki-67, P16, P21 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах. Морфологія. 2015. 9(3). С. 74-82.
3. Шпонька І.С., Яковенко В.Р. Визначення маркерів м'язової диференціації SMA та MSA у CD117-позитивних та CD117-негативних Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах із різним злоякісним потенціалом. Патологія. 2014. 2(31). С. 38-41.
4. Agaimy A., Terracciano L. M., Dirnhofer S., Tornillo L., Foerster A., Hartmann A., Bihl M. P. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors. J. Clin. Pathol. 2009. 62(4). P. 613–616. doi: 10.1136/jcp.2009.064550.
5. Akbulut S. Intussusception Due to Inflammatory Fibroid Polyp: A Case Report and Comprehensive Literature Review. World J. Gastroenterol. 2012. 18(40). P. 5745-5752. doi.org/10.3748/wjg.v18.i40.5745.
6. Andersson J., Bümming P., Meis-Kindblom J.M., Sihto H., Nupponen N., Joensuu H., Odén A., Gustavsson B., Kindblom L.G., Nilsson B. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. Gastroenterology. 2006. 130(2). P. 1573–1581. DOI:10.1053/j.gastro.2006.01.043.
7. Attila T., Chen D., Gardiner W.G., Ptak W.T., Marcon N.E. Gastric calcifying fibrous tumour. Can. J. Gastroenterol. 2006. 20(7). P. 487–489.
8. Belev B., Brčić I., Prejac J., Golubić Z.A., Vrbanc D., Božikov J., Alerić I., Boban M., Razumović J.J. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. World Journal of Gastroenterology. 2013. 19(4). P. 523-527. doi: 10.3748/wjg.v19.i4.523.
9. Białek A., Wiechowska-Kozłowska A., Pertkiewicz J., Polkowski M., Milkiewicz P., Karpińska K., Ławniczak M., Starzyńska T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). Gastrointest Endosc. 2012. 75(5). P. 276–286. DOI:10.1016/j.gie.2011.08.029.
10. Buicko J.L., Fakhoury E., Lopez M.A., Lopez-Viego M.A. Surgical Resection of a Rare Inflammatory Fibroid Polyp of the Stomach: A Case Review. Journal of Current Surgery. 2012. 2(2). P. 70-72. DOI:10.4021/jcs49w.
11. Chenn H., Hirota S., Isozaki K., Sun H., Ohashi A., Kinoshita K., O'Brien P., Dardick I., Obayashi T., Okazaki T., Shinomura Y., Matsuzawa Y., Kitamura Y. Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumors. Gut. 2002. 51(6). P. 793–796.
12. Chen L.L., Holden J.A., Choi H., Zhu J., Wu E.F., Jones K.A., Ward J.H., Andtbacka R.H., Randall R.L., Scaife C.L., Hunt K.K., Prieto V.G., Raymond A.K., Zhang W., Trent J.C., Benjamin R.S., Frazier M.L. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression. Mod. Pathol. 2008. 21(7). P. 826–836. doi: 10.1038/modpathol.2008.46.
13. Chou H. P., Tiu C. M., Chen J. D., Chou Y. H. Glomus tumor in the stomach. Abdom. Imaging. 2010. 35(4). P. 90–392. DOI: 10.3892/ol.2014.1986.
14. Chun S.Y., Kim K. O., Park D. S., Lee I. J., Park J. W., Moon S. H., Baek I. H., Kim J. H., Park C. K., Kwon M. J. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. Surg. Endosc. 2013. 27 (9). P. 3271–3279. doi: 10.1007/s00464-013-2904-9.
15. Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C. Gastrointestinal stromal tumors: origin and molecular oncology. Nat. Rev. Cancer. 2011. 11(12). P. 865-878. doi: 10.1038/nrc3143.
16. Daniels M., Lurkin I., Pauli R., Erbstößer E., Hildebrandt U., Hellwig K., Zschille U., Lüders P Krüger G., Knolle J., Stengel B., Prall F., Hertel K., Lobeck H., Popp B., Theissig F., Wunsch P., Zwarthoff E., Agaimy A., Schneider-Stock R. Spectrum of KIT/PDGFRα/BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). Cancer Lett., 2011. 312 (1). P. 43–54. doi: 10.1016/j.canlet.2011.07.029.
17. Daum O., Hatlova J., Mandys V., Grossmann P., Mukensnabl P., Benes Z., Michal M. Comparison of morphological, immunohistochemical, and molecular genetic features of inflammatory fibroid polyps (Vanek's tumors). Virchows Arch. 2010. 456(5). P. 491-497. doi: 10.1007/s00428-010-0914-8.

18. Fang H. Q., Yang J., Zhang F. F., Cui Y., Han A. J. Clinicopathological features of gastric glomus tumor. *World J. Gastroenterol.* 2010. 16(36). P. 4616–4620. doi: 10.3748/wjg.v16.i36.4616.
19. Fujii M., Kawamoto H., Nagahara T. A case of gastric aberrant pancreas diagnosed with EUS-guided FNA. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011. 74(2). P. 407–408.
20. He Z., Sun C., Wang J., Zheng Z., Yu Q., Wang T., Chen X., Liu W., Wang B. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection in treating gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer: a single-center study of 144 cases. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013. 48(12). P. 1466–1473. doi: 10.3109/00365521.2013.845796.
21. Iwamuro M., Tsuzuki T., Ohya S., Okada H., Tanaka T., Hori K., Kita M., Kawano S., Kawahara Y., Yamamoto K. Ectopic Pancreas in the Stomach Successfully Resected by Endoscopic Submucosal Dissection Case Reports in Medicine. 2015. Volume 2015. Article ID 147927. 5 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/147927>.
22. Jung S.H., Suh K.S., Kang D.Y., Kang D.W., Kim Y.B., Kim E.S. Expression of DOG1, PDGFRA, and p16 in gastrointestinal stromal tumors. *Gut and Liver.* 2011. 5(2). P. 171–180. doi: 10.5009/gnl.2011.5.2.171.
23. Kang G., Park H.J., Kim J., Choi D., Min B.H., Lee J.H., Kim J.J., Kim K.-M., Park C.K., Sohn T.S., Kim S. Glomus Tumor of the Stomach: A Clinicopathologic Analysis of 10 Cases and Review of the Literature. *Gut and Liver.* 2012. 6(1)1. P. 52–57. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2012.6.1.52>.
24. Kim S.Y., Kim K.O. Management of gastric subepithelial tumors: The role of endoscopy. *World J. Gastrointest., Endosc.* 2016. 8(11). P. 418–424. doi: 10.4253/wjge.v8.i11.418.
25. Lasota J., Corless C. L., Heinrich M. C., Debiec-Rychter M., Sciot R., Wardelmann E., Merkelbach-Bruse S., Schildhaus H. U., Steigen S.E., Stachura J., Wozniak A., Antonescu C., Daum O., Martin J., Del Muro J. G., Miettinen M. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. *Mod. Pathol.* 2008. 21(4). P. 476–84. doi: 10.1038/modpathol.2008.2.
26. Liu T.C., Lin M.T., Montgomery E.A., Singhi A.D. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013. 7(4). 586–592. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827ae11e.
27. Liu X., Wang G., Ge H. Endoscopic removal of symptomatic gastric heterotopic pancreas: a report of nine cases. *Surgical Innovation.* 2013. 20(6). P. 40–46. doi: [10.1177/1553350613499453](http://dx.doi.org/10.1177/1553350613499453).
28. Maehata T., Goto O., Takeuchi H., Kitagawa Y., Yahagi N. Cutting edge of endoscopic full-thickness resection for gastric tumor. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015. 7(16). P. 1208–1215. doi: 10.4253/wjge.v7.i16.1208.
29. Miettinen M., Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *Journal of surgical oncology. J. Surg. Oncol.* 2011. 104(8). P. 865–73. doi: 10.1002/jso.21945.
30. Morales-Fuentes G.A., de Arino-Suarez M., Zarate-Osorno A., Rodriguez-Jerkov J., Terrazas-Espitia F., Perez-Manauta J. Vanek's polyp or inflammatory fibroid polyp. Case report and review of the literature. *Cir. Cir.* 2011. 79(3). P. 242–245.
31. Nascimento E. F., Fonte F. P., Mendonça R. L., Nonose R., de Souza C. A., Martinez C. A. Glomus tumor of the stomach: a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *Case Rep. Surg.* 2011. 37. 1082. doi: 10.1155/2011/371082.
32. Paikos D., Moschos J., Tzilves D., Koulaouzidis A., Kouklakis G., Patakiouta F., Kontodimou K., Tarpagos A., Katsos I. Inflammatory Fibroid Polyp or Vanek's Tumour. *Dig. Surg.* 2007. 24(2). P. 231–233. DOI: 10.1159/000103326.
33. Pantaleo M. A., Astolfi A., Indio V., Moore R., Thiessen N., Heinrich M. C., Gnocchi C., Santini D., Catena F., Formica S., Martelli P.L., Casadio R., Pession A., Biasco G. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. 103(12). P. 983–987. doi: 10.1093/jnci/djr130.
34. Park S. H., Kim G. H., Park D. Y., Shin N. R., Cheong J. H., Moon J. Y., Lee B. E., Song G. A., Seo H. I., Jeon T. Y. Endosonographic findings of gastric ectopic pancreas: a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011. 26(9). P. 1441–1446. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06764.x.
35. Rios-Moreno M.J., Jaramillo S., Pereira Gallardo S., Vallejo A., Mora M., García-Escudero A., Américo J., González-Cámpora R. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC Expression. *Pathol. Res. Pract.* 2012. 208(2). P. 74–81. doi: 10.1016/j.prp.2011.11.006.
36. Rizzo G., Fancellu A., Porcu A. Inflammatory fibroid polyp (Vanek's tumor) of the gastric antrum: is treatment always mandatory? *Ann Ital Chir.* 2016. 87(ePub). pii: S2239253X16024658.
37. Rossi P., Montuori M., Balassone V., Ricciardi E., Anemona L., Manzelli A., Petrella G. Inflammatory fibroid polyp. A case report and review of the literature. *Ann. Ital. Chir.* 2012. 83(4). P. 347–351.
38. Saritas U., Ustundag Y., Gedikoglu G. Successful endoscopic treatment of huge gastric inflammatory fibroid polyp. *Turk J Gastroenterol.* 2011. 22(2). P. 224–226. doi: 10.4021/jcs49w.
39. Schlag C., Wilhelm D., von Delius S., Feussner H., Meining A. EndoResect study: endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors. *Endoscopy.* 2013. 45(1). P. 4–11. doi: 10.1055/s-0032-1325760.
40. Schmidt A., Bauder M., Riecken B., von Renteln D., Muehleisen H., Caca K. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors: a single-center series. *Endoscopy.* 2015. 47(2). P. 154–158. doi: 10.1055/s-0034-1390786.
41. Chou J.-W., Cheng K.-S., Ting C.-F., Feng C.-T., Lin Y.-T., Huang W.-H., Endosonographic features of histologically proven gastric ectopic pancreas. *Gastroenterology Research and Practice.* 2014. Article ID 160601, 7 p. DOI: 10.1155/2014/160601.
42. Song S. E., Lee C. H., Kim K. A., Lee H. J., Park C. M. Malignant glomus tumor of the stomach with multiorgan metastases: report of a case. *Surg Today.* 2010. 40(7). P. 662–667. doi: 10.1007/s00595-008-4113-z.
43. Vij M., Agrawal V., Kumar A., Pandey R. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 cases. *Indian J. Gastroenterol.* 2010. 29(6). P. 231–236. doi: 10.1007/s12664-010-0079-z.
44. Wada T., Tanabe S., Ishido K., Higuchi K., Sasaki T., Katada C., M., Naruke A., Kim M., Koizumi W., Mikami T. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach. *World J. Gastroenterol.* 2013. 19(47). P. 9133–9136. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.9133.
45. Woodward K., Gangarosa L.M., Hunt H.V. Gastric inflammatory fibroid polyp. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2011. 54(3). P. 622–623. jpmonline.org/text.asp?2011/54/3/622/85120.

46. Xu M., Jiang X.M., He Y.L., Zhang Y.L., Xu M.D., Yao L.Q. Glomus tumor of the stomach: A case treated by endoscopic submucosal dissection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011. 35(4). P. 325–328. doi: 10.1016/j.clinre.2010.11.006.
47. Zhang Y., Zhou P., Xu M., Chen W., Li Q., Ji Y., Yao L. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric glomus tumors. *Gastrointest Endosc.* 2011. 73(2). P. 371–375. doi: 10.1016/j.gie.2010.10.023.
48. Zhong Y. S., Shi Q., Yao L. Q., Zhou P. H., Xu M. D., Wang P. Endoscopic mucosal resection/endoscopic submucosal dissection for gastric heterotopic pancreas. *Turkish Journal of Gastroenterology.* 2013. 24(4). P. 322–329, 2013. PMID: 24254263.

REFERENCES

1. Kuryk O. G., Kolomojets M. Yu., Yakovenko V. O. (2017). Neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract: morphological diagnostic. *Clinical and Preventive Medicine*, 2, 58–63. [In Ukrainian].
2. Skorik V. R. (2015). Definition of diagnostic and prognostic value of tumor-specific markers (CD117, DOG1, CD34, PDGFR-A), indicators of muscle (SMA, MSA, desmin) and hipohennoyi (S100) differentiation, expression of Ki-67, P16, P21 in gastrointestinal stromal tumors. *Morphology*, 3, 74–82. [In Ukrainian].
3. Shponka I. S., Yakovenko V. R. (2014). Definition of muscle differentiation markers SMA and MSA in CD117-positive and CD117-negative Ki-67 in gastrointestinal stromal tumors with different malignant potential. *Pathology*, 2 (31), 38–41. [In Ukrainian].
4. Agaimy A., Terracciano L. M., Dirnhofer S., Tornillo L., Foerster A., Hartmann A., Bihl M. P. (2009). V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J. Clin. Pathol.* 62(4). P. 613–616. doi: 10.1136/jcp.2009.064550.
5. Akbulut S. (2012). Intussusception Due to Inflammatory Fibroid Polyp: A Case Report and Comprehensive Literature Review. *World J. Gastroenterol.*, 18(40), 5745–5752. doi.org/10.3748/wjg.v18.i40.5745.
6. Andersson J., Bümming P., Meis-Kindblom J.M., Sihto H., Nupponen N., Joensuu H., Odén A., Gustavsson B., Kindblom L.G., Nilsson B. (2006). Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*, 130(2), 1573–1581. DOI:10.1053/j.gastro.2006.01.043.
7. Attila T., Chen D., Gardiner W.G., Ptak W.T., Marcon N.E. (2006). Gastric calcifying fibrous tumour. *Can. J. Gastroenterol.*, 20(7), 487–489.
8. Belev B., Brčić I., Prejac J., Golubić Z.A., Vrbanc D., Božikov J., Alerić I., Boban M., Razumović J. J. (2013). Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastroenterology*, 19(4), 523–527. doi: 10.3748/wjg.v19.i4.523.
9. Bialek A., Wiechowska-Kozłowska A., Pertkiewicz J., Polkowski M., Milkiewicz P., Karpińska K., Ławniczak M., Starzyńska T. (2012). Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc.*, 75(5), 276–286. DOI:10.1016/j.gie.2011.08.029.
10. Buicko J. L., Fakhoury E., Lopez M. A., Lopez-Viego M. A. (2012). Surgical Resection of a Rare Inflammatory Fibroid Polyp of the Stomach: A Case Review. *Journal of Current Surgery*, 2(2), 70–72. DOI:10.4021/jcs49w.
11. Chenn H., Hirota S., Iozaki K., Sun H., Ohashi A., Kinoshita K., O'Brien P., Dardick I., Obayashi T., Okazaki T., Shinomura Y., Matsuzawa Y., Kitamura Y. (2002). Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours. *Gut*, 51(6), 793–796.
12. Chen L.L., Holden J.A., Choi H., Zhu J., Wu E.F., Jones K.A., Ward J.H., Andtbacka R.H., Randall R.L., Scaife C.L., Hunt K.K., Prieto V.G., Raymond A.K., Zhang W., Trent J.C., Benjamin R.S., Frazier M.L. (2008). Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression. *Mod. Pathol.*, 21(7), 826–836. doi: 10.1038/modpathol.2008.46.
13. Chou H.P., Tiu C.M., Chen J.D., Chou Y.H. (2010). Glomus tumor in the stomach. *Abdom. Imaging*, 35(4), 90–392. DOI: 10.3892/ol.2014.1986.
14. Chun S. Y., Kim K. O., Park D. S., Lee I. J., Park J. W., Moon S. H., Baek I. H., Kim J. H., Park C. K., Kwon M. J. (2013). Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg. Endosc.*, 27 (9), 3271–3279. doi: 10.1007/s00464-013-2904-9.
15. Corless C. L., Barnett C. M., Heinrich M. C. (2011). Gastrointestinal stromal tumors: origin and molecular oncology. *Nat. Rev. Cancer*, 11(12), 865–878. doi: 10.1038/nrc3143.
16. Daniels M., Lurkin I., Pauli R., Erbstößer E., Hildebrandt U., Hellwig K., Zschille U., Lüders P Krüger G., Knolle J., Stengel B., Prall F., Hertel K., Lobeck H., Popp B., Theissig F., Wunsch P., Zwarthoff E., Agaimy A., Schneider-Stock R. (2011). Spectrum of KIT/PDGFRα/BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Cancer Lett.*, 312 (1), 43–54. doi: 10.1016/j.canlet.2011.07.029.
17. Daum O., Hatlova J., Mandys V., Grossmann P., Mukensnabl P., Benes Z., Michal M. (2010). Comparison of morphological, immunohistochemical, and molecular genetic features of inflammatory fibroid polyps (Vanek's tumors). *Virchows Arch.*, 456(5), 491–497. doi: 10.1007/s00428-010-0914-8.
18. Fang H.Q., Yang J., Zhang F.F., Cui Y., Han A.J. (2010). Clinicopathological features of gastric glomus tumor. *World J. Gastroenterol.*, 16(36), 4616–4620. doi: 10.3748/wjg.v16.i36.4616.
19. Fujii M., Kawamoto H., Nagahara T. (2011). A case of gastric aberrant pancreas diagnosed with EUS-guided FNA. *Gastrointestinal Endoscopy*, 74(2), 407–408.
20. He Z., Sun C., Wang J., Zheng Z., Yu Q., Wang T., Chen X., Liu W., Wang B. (2013). Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection in treating gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer: a single-center study of 144 cases. *Scand. J. Gastroenterol.*, 48(12), 1466–1473. doi: 10.3109/00365521.2013.845796.
21. Iwamuro M., Tsuzuki T., Ohya S., Okada H., Tanaka T., Hori K., Kita M., Kawano S., Kawahara Y., Yamamoto K. (2015). Ectopic Pancreas in the Stomach Successfully Resected by Endoscopic Submucosal Dissection. *Case*

- Reports in Medicine, Volume 2015, Article ID 147927, 5 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/147927>.
22. Jung S. H., Suh K. S., Kang D. Y., Kang D. W., Kim Y. B., Kim E. S. (2011). Expression of DOG1, PDGFRA, and p16 in gastrointestinal stromal tumors. *Gut and Liver*, 5(2), 171-180. doi: 10.5009/gnl.2011.5.2.171.
 23. Kang G., Park H. J., Kim J., Choi D., Min B. H., Lee J. H., Kim J. J., Kim K.-M., Park C. K., Sohn T. S., Kim S. (2012). Glomus Tumor of the Stomach: A Clinicopathologic Analysis of 10 Cases and Review of the Literature. *Gut and Liver*, 6(1)1, 52-57. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2012.6.1.52>.
 24. Kim S. Y., Kim K. O. (2016). Management of gastric subepithelial tumors: The role of endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.*, 8(11), 418-424. doi: 10.4253/wjge.v8.i11.418.
 25. Lasota J., Corless C.L., Heinrich M.C., Debiec-Rychter M., Sciort R., Wardelmann E., Merkelbach-Bruse S., Schildhaus H.U., Steigen S.E., Stachura J., Wozniak A., Antonescu C., Daum O., Martin J., Del Muro J.G., Miettinen M. (2008). Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. *Mod. Pathol.*, 21(4), 476-84. doi: 10.1038/modpathol.2008.2.
 26. Liu T. C., Lin M. T., Montgomery E. A., Singhi A. D. (2013). Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features. *Am. J. Surg. Pathol.*, 7(4), 586-592. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827ae11e.
 27. Liu X., Wang G., Ge H. (2013). Endoscopic removal of symptomatic gastric heterotopic pancreas: a report of nine cases. *Surgical Innovation*, 20(6), 40-46. doi: [10.1177/1553350613499453](http://dx.doi.org/10.1177/1553350613499453).
 28. Maehata T., Goto O., Takeuchi H., Kitagawa Y., Yahagi N. (2015). Cutting edge of endoscopic full-thickness resection for gastric tumor. *World J. Gastrointest. Endosc.*, 7(16), 1208-1215. doi: 10.4253/wjge.v7.i16.1208.
 29. Miettinen M., Lasota J. (2011). Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *Journal of surgical oncology. J. Surg. Oncol.*, 104(8), 865-73. doi: 10.1002/jso.21945.
 30. Morales-Fuentes G. A., de Arino-Suarez M., Zarate-Osorno A., Rodriguez-Jerkov J., Terrazas-Espitia F., Perez-Manauta J. (2011). Vanek's polyp or inflammatory fibroid polyp. Case report and review of the literature. *Cir. Cir.*, 79(3), 242-245.
 31. Nascimento E. F., Fonte F. P., Mendonça R. L., Nonose R., de Souza C.A., Martinez C. A. (2011). Glomus tumor of the stomach: a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *Case Rep. Surg.*, 2011. 37. 1082. doi: 10.1155/2011/371082.
 32. Paikos D., Moschos J., Tzilves D., Koulaouzidis A., Kouklakis G., Patakiouta F., Kontodimou K., Tarpagos A., Katsos I. Inflammatory Fibroid Polyp or Vanek's Tumour. (2007). *Dig. Surg.*, 24(2), 231-233. DOI: 10.1159/000103326.
 33. Pantaleo M. A., Astolfi A., Indio V., Moore R., Thiessen N., Heinrich M.C., Gnocchi C., Santini D., Catena F., Formica S., Martelli P.L., Casadio R., Pession A., Biasco G. (2011). SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing. *J. Natl. Cancer Inst.*, 103(12), 983-987. doi: 10.1093/jnci/djr130.
 34. Park S. H., Kim G. H., Park D. Y., Shin N. R., Cheong J. H., Moon J. Y., Lee B. E., Song G. A., Seo H. I., Jeon T. Y. (2011). Endosonographic findings of gastric ectopic pancreas: a single center experience. *J. Gastroenterol Hepatol.*, 26(9), 1441-1446. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06764.x.
 35. Ríos-Moreno M.J., Jaramillo S., Pereira Gallardo S., Vallejo A., Mora M., García-Escudero A., Amérigo J., González-Cámpora R. (2012). Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC Expression. *Pathol. Res. Pract.*, 208(2), 74-81. doi: 10.1016/j.prp.2011.11.006.
 36. Rizzo G., Fancellu A., Porcu A. (2016). Inflammatory fibroid polyp (Vanek's tumor) of the gastric antrum: is treatment always mandatory? *Ann Ital Chir.*, 87(ePub). pii: S2239253X16024658.
 37. Rossi P., Montuori M., Balassone V., Ricciardi E., Anemona L., Manzelli A., Petrella G. (2012). Inflammatory fibroid polyp. A case report and review of the literature. *Ann. Ital. Chir.*, 83(4), 347-351.
 38. Saritas U., Ustundag Y., Gedikoglu G. (2011). Successful endoscopic treatment of huge gastric inflammatory fibroid polyp. *Turk J. Gastroenterol.*, 22(2), 224-226. doi: 10.4021/jcs49w.
 39. Schlag C., Wilhelm D., von Delius S., Feussner H., Meining A. (2013). EndoResect study: endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors. *Endoscopy*, 45(1), 4-11. doi: 10.1055/s-0032-1325760.
 40. Schmidt A., Bauder M., Riecken B., von Renteln D., Muehleisen H., Caca K. (2015). Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors: a single-center series. *Endoscopy*, 47(2), 154-158. doi: 10.1055/s-0034-1390786.
 41. Chou J.-W., Cheng K.-S., Ting C.-F., Feng C.-T., Lin Y.-T., Huang W.-H. (2014). Endosonographic features of histologically proven gastric ectopic pancreas. *Gastroenterology Research and Practice*, Article ID 160601, 7 p. DOI: 10.1155/2014/160601.
 42. Song S. E., Lee C. H., Kim K. A., Lee H. J., Park C. M. (2010). Malignant glomus tumor of the stomach with multiorgan metastases: report of a case. *Surg Today*, 40(7), 662-667. doi: 10.1007/s00595-008-4113-z.
 43. Vij M., Agrawal V., Kumar A., Pandey R. (2010). Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 cases. *Indian J. Gastroenterol.*, 29(6), 231-236. doi: 10.1007/s12664-010-0079-z.
 44. Wada T., Tanabe S., Ishido K., Higuchi K., Sasaki T., Katada C., M., Naruke A., Kim M., Koizumi W., Mikami T. (2013). DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach. *World J. Gastroenterol.*, 19(47), 9133-9136. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.9133.
 45. Woodward K., Gangarosa L. M., Hunt H. V. (2011). Gastric inflammatory fibroid polyp. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 54(3), 622-623. jpmonline.org/text.asp?2011/54/3/622/85120.
 46. Xu M., Jiang X.M., He Y.L., Zhang Y.L., Xu M.D., Yao L.Q. (2011). Glomus tumor of the stomach: A case treated by endoscopic submucosal dissection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.*, 35(4), 325-328. doi: 10.1016/j.clinre.2010.11.006.
 47. Zhang Y., Zhou P., Xu M., Chen W., Li Q., Ji Y., Yao L. (2011). Endoscopic diagnosis and treatment of gastric glomus tumors. *Gastrointest Endosc.*, 73(2), 371-375. doi: 10.1016/j.gie.2010.10.023.
 48. Zhong Y. S., Shi Q., Yao L. Q., Zhou P.H., Xu M. D., Wang P. (2013). Endoscopic mucosal resection/endoscopic submucosal dissection for gastric heterotopic pancreas. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 24(4), 322-329. PMID: 24254263.

*Резюме***ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОДСЛИЗИТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА, УДАЛЕННЫХ ПУТЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ПОДСЛИЗИСТОЙ ДИССЕКЦИИ****Е.Г. Курик^{1,2}, М.Ю. Коломеец¹, В.А. Яковенко^{1,2,3}, Р.П.Ткаченко¹**¹ Государственное научное учреждение НУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»

Государственного управления делами, Киев, Украина

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина³ Медицинский центр «Универсальная клиника «Обериг», Киев, Украина

При использовании современных методов эндоскопической диагностики, таких как видеоезофагогастроудоденоскопия (ВЭФГДС) с усилением эндоскопического изображения, есть возможность диагностировать неэпителиальные подслизистые образования желудка (НПОЖ) на ранних стадиях. После проведения эндоультразвукового исследования для определения размеров опухоли проводят эндоскопическую подслизистую диссекцию (ЭПД), которая является лечебной манипуляцией, а в случае наличия опухоли в краях резекции рассматривается как расширенная биопсия для выбора тактики дальнейшего лечения.

Цель – изучить патоморфологические и иммуногистохимические характеристики НПОЖ после ЭПД.

Материал и методы. Проведено исследование клинических и патоморфологических данных 23 пациентов с НПОЖ после ЭПД на базе Медицинского центра «Универсальная клиника» Обериг за период 2009-2017 годов. ВЭФГДС, эндоскопическое УЗИ (Olympus EUS EXERA EU-M60, UM DP20-25R) и ЭПД были выполнены опытным эндоскопистом (Olympus Exera II, GIF Q-160Z; Olympus Exera III, GIFHQ-190). Для дифференциальной диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) и лейомиом использовали маркеры CD117 (c-kit), DOG-1, CD34, десмин, гладкомышечных антиген (SMA); для диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) - хромогранин А и нейрон-специфическую енолазу. Потенциал малигнизации опухолей определяли с учетом размера, индекса митотической активности показателей маркера пролиферации Ki-67.

Результаты. Среди 23 пациентов было 9 мужчин и 14 женщин ($p=0.09$, разница статистически недостоверна) от 25 до 67 лет. Эндоскопическое УЗИ выявило 18 опухолей (79%; 95% доверительный интервал 62,4-95,6%) в подслизистом и 5 (21%; 95% доверительный интервал 4,4-37,6%) – в подслизистом и мышечном слое. Средний размер опухоли был 11 мм (диапазон 4-35 мм). Размеры опухоли ≤ 20 мм были в 19 случаях (86%; 95% доверительный интервал 71,8-100%) и > 20 мм – в 4 (14%; 95% доверительный интервал 0-28,2%). Разница статистически достоверна, $p=0,0001$, отношение шансов 12,96; 95% доверительный интервал 3,19-52,6%). Для морфологической верификации проводили иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Были диагностированы: НЭО ($n = 9$), ГИСО ($n = 5$), лейомиома ($n = 4$), воспалительный фиброзный полип – опухоль Ванека ($n = 2$), гломусная опухоль ($n = 1$), кальцифицированная фиброзная опухоль ($n = 1$), аберрантная поджелудочная железа ($n = 1$).

Выводы. ЭПД является эффективным и безопасным методом лечения НПОЖ. Заключительный диагноз может быть установлен после морфологической верификации опухолей, в частности с использованием ИГХ.

Ключевые слова: неэпителиальные подслизистые образования желудка, эндоскопическая подслизистая диссекция, патоморфологический диагноз, иммуногистохимическое исследование.

Summary

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NON-EPITHELIAL SUBMUCOSAL GASTRIC TUMORS REMOVED BY ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION

O.G. Kuryk^{1,2}, M.Yu. Kolomoiets¹, V.O. Yakovenko^{1,2,3}, R.P. Tkachenko¹

¹ State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Medical centre "Oberig clinic", Kyiv, Ukraine

Non-epithelial submucosal gastric lesions (NSGL) are frequently identified during routine upper endoscopies. Endoscopic ultrasonography is one of the most useful modalities for diagnosing NSGL. Endoscopic submucosal dissection (ESD) is an advanced endoscopic therapy for NSGL and ESD has rapidly become widely used. Histological diagnosis of the removed tumor is important for the further tactics and prognosis.

Methods. We studied clinical and morphological data of the 21 patients with NSGL who underwent ESD in our hospital "Oberig clinic" between 2009 and 2017 years. All patients underwent EUS before the procedure (Olympus EUS EXERA EU-M60, UM DP20-25R). ESD were performed by one experienced endoscopist. (Olympus Exera II, GIF Q-160Z; Olympus Exera III, GIF HQ-190).

Immunohistochemical staining for c-kit (CD117), DOG-1, CD34, desmin, smooth muscle antigen (SMA), or S-100 protein was performed to differentiate tumors of mesenchymal origin. Mesenchymal lesions that stained positive for SMA and desmin were diagnosed as leiomyomas. Lesions that stained positive for c-kit or DOG-1 and CD34 were diagnosed as GISTs. Lesions that stained positive for S-100, chromogranin A, neuron-specific enolase were diagnosed as neuroendocrine tumors. The malignant potential was categorized based on tumor size, mitotic counts and malignant potential was determined with Ki-67.

Results. The patients included 9 men and 14 women with a median age of 57 years (range: 25–67 years). On EUS, 18 tumors (81%)(79%; 95% confidence interval 62,4-95,6%) were located in the submucosal layer and 5 (21%; 95% confidence interval 4,4-37,6%) – in the muscularis propria layer. Median tumor size was 10 mm (range: 4–35 mm). The tumor sizes were ≤ 20 mm in 19 lesions (86%; 95% confidence interval 71,8-100%) and > 20 mm in 4 (14%; 95% confidence interval 0-28,2%). The histological diagnoses were neuroendocrine tumor (n = 9), GIST (n = 5), leiomyoma (n = 4), inflammatory fibrinoid polyp (n = 2), glomus tumor (n = 1), calcifying fibrous tumour (n = 1), aberrant pancreas (n = 1).

Conclusion. The ESD is an effective and safe treatment for gastric SMTs, which can resect the whole lesion. The final histopathological diagnosis for most NSGL is only possible after the immunohistochemical study.

Keywords: non-epithelial submucosal gastric lesions, endoscopic submucosal dissection, histopathological diagnosis, immunohistochemical study.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 16.10.2018 р.*

Р.П. Ткаченко¹, О.Г. Курик^{1,2}, А.С. Головка², Г.О. Лазаренко¹

ЛОКАЛЬНИЙ РЕЦИДИВ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКУ ЧЕРЕЗ 18 РОКІВ ПІСЛЯ АДРЕНАЛЕКТОМІЇ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Резюме

Адренокортикальна карцинома – дуже рідкісна пухлина, що трапляється в 0,5-2 випадках на мільйон людей на рік. Частіше виникає в жінок (59% випадків). У 50% випадків пухлини є гормонально активними, що проявляється специфічною клінічною картиною даного захворювання, включаючи вірилізм і прояви гіперадреналового синдрому. В більшості випадків адренокортикальні карциноми досягають 20 см у діаметрі та мають тенденцію до інвазії в надниркову та нижню порожнисту вену. Середня тривалість виживання – 2 роки.

Клінічний випадок. Жінку віком 35 років було госпіталізовано з болем у животі, головним болем і гіпертензією, резистентною до консервативної терапії, що тривала близько двох місяців (до 220/130 мм рт. ст.). З анамнезу: лівобічна адреналектомія з приводу адренокортикального раку 18 років тому. Патогістологічний висновок – низькодиференційована адренокортикальна карцинома ліворуч, остаточний клінічний діагноз – pT3NxMo, III стадія, третя клінічна група. Пацієнтка підлягала профілактичним оглядам кожні 3 місяці з контролем лабораторних показників метаболітів глюкокортикоїдів у сечі, комп'ютерною томографією органів черевної порожнини тощо. За результатами даних фізикальних та інструментальних обстежень (комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастом, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, мамографія, ультразвукове дослідження) встановлено клінічний діагноз – новоутворення заочеревинного простору ліворуч. Проведено оперативне втручання: лівобічна нефректомія, видалення локального рецидиву адренокортикального раку ліворуч. Патоморфологічний висновок: низькодиференційована адренокортикальна карцинома, з ділянками некрозу та з інвазією в ліву ниркову вену.

Обговорення. Адренокортикальний рак – рідкісна та дуже агресивна пухлина, що складає до 0,02% усіх неоплазій. Крім того, в літературі повідомлено про 20 випадків із максимальним виживанням пацієнтів до 5 років. З огляду на наявність утворення в ложі надниркової залози ліворуч проведено комплекс діагностичних заходів для виключення метастазів з інших локалізацій. Біопсію надниркової залози не проводили згідно з останніми рекомендаціями.

Ключові слова: адренокортикальний рак, локальний рецидив, безрецидивне виживання, нефректомія

ВСТУП

Адренокортикальна карцинома (АКК) – рідкісна пухлина, що формується в 0,5-2 випадках на мільйон людей за рік, причому частіше хворіють жінки [2, 11]. Утворення надниркових залоз (НЗ) зазвичай є випадковою знахідкою під час радіологічних досліджень, що проводяться для діагностики станів, не пов'язаних з їх патологією. Інціденталомі

НЗ складають 8,7% випадків АКК [10]. У 50% випадків пухлинні клітини є гормонально активними, що спричинює відповідні клінічні прояви, наприклад, вірилізм. У більшості випадків АКК досягають 20 см у діаметрі та мають тенденцію до інвазії в надниркову або нижню порожнисту вену. Крім того, даній неоплазії властиво як локальне метастазування у регіонарні та періаортальні лімфатичні вузли, так і віддалене – в легені. Середня три-

валість життя пацієнта після діагностики даного захворювання складає 2 роки [11]. АКК характеризується високою злоякісністю, наразі в літературі описано лише 20 клінічних випадків даної патології, та, наскільки нам відомо, тривалість безрецидивного виживання в жодному з них не перевищила 5 років [9, 10, 12, 18]. Більшості пацієнтів не вдалося прожити понад рік внаслідок агресивного перебігу захворювання або швидкого метастазування [20]. У даній праці описано випадок, коли пацієнту було проведено лівобічну адреналектомію з остаточним діагнозом — рецидив адренокортикального раку через 18 років після адреналектомії.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Жінку віком 35 років було госпіталізовано в хірургічне відділення Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами з приводу головного болю, запаморочення та артеріальної гіпертензії, резистентної до медикаментозного лікування. З анамнезу життя з'ясовано, що 18 років тому пацієнтка перенесла лівобічну адреналектомію з приводу АКК. Пухлина досягала 18 см у діаметрі. За даними патоморфологічного дослідження було встановлено діагноз: низькодиференційований адренокортикальний рак. Остаточний патоморфологічний діагноз: адренокортикальна карцинома pT3NxMo, стадія III, третя клінічна група. Після оперативного втручання пацієнтка кожні три місяці проходила обстеження для виключення рецидиву захворювання, яке включало вимірювання метаболітів глюкокортикоїдів у сечі, рентгенографію черевної порожнини, ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини та заочеревинного простору, магнітно-резонансну томографію (МРТ). Пацієнтка перебувала на обліку в гінеколога, ендокринолога, онколога та приймала замісну гормональну терапію. Через 12 років після оперативного втручання пацієнтка завагітніла та народила здорову дитину шляхом кесарева розтину. Після пологів хвора припинила дотримувати зазначених вище рекомендацій. Вона відчула значне погіршення через 18 років після лівобічної адреналектомії, тому звернулася до лікаря.

Під час фізикального обстеження артеріальний тиск становив 220/130 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 88 уд./хв. Індекс маси тіла — 35,1 кг/м². Клінічні прояви та симптоми гіперпродукції гормонів НЗ підтверджено лабораторними показниками 11-деоксикортизолу та дегідроепіандростерону (DHEA). Рівень базального кортизолу та ренін-альдостеронове співвідношення були в межах норми. За допомогою УЗД виявлено гетерогенне та гіпоехо-

генне утворення в ложі лівої НЗ 6,3×5,4×2,9 см із нечіткими межами (рис. 1).

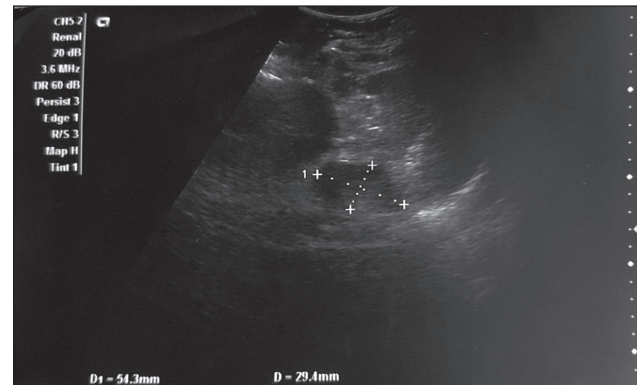


Рис. 1. Результати УЗД ложа лівої надниркової залози.

Шляхом комп'ютерної томографії (КТ) органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастом виявлено м'якотканинне утворення розмірами 2,9×5,4×6,3 см, із нечіткими краями та із нетиповими ділянками поопераційної тканини в ложі лівої НЗ. Ліву ниркову вену було стиснуто неоплазмою, інтралюмінальне звуження — до 0,5 см (рис. 2).

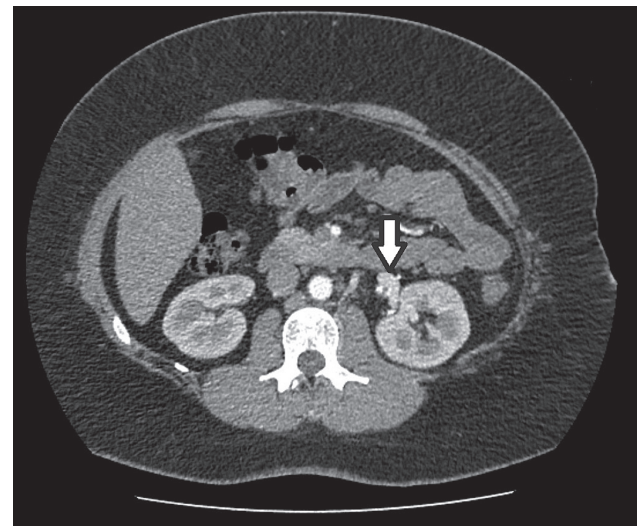


Рис. 2. Результат КТ черевної порожнини та заочеревинного простору, утворення ложа лівої надниркової залози (стрілка).

Для виключення наявності пухлин іншої локалізації, що могли б метастазувати в НЗ, хворій проведено маммографію, езофагогастродуоденоскопію, КТ грудної клітки, лабораторне обстеження печінки.

За даними фізикального обстеження, результатами лабораторних та інструментальних досліджень встановлено попередній діагноз: рак лівої надниркової залози T3NxMx, стадія III. Стан після адреналектомії. Пролонгація захворювання: рецидив адренокортикального раку.

Обсяг оперативного втручання — тотальна резекція локального рецидиву адренокортикального раку та нефректомія. Висновок дослідження мікропрепарату — утворення, вилучене з ложа лівої НЗ, має розміри 6×5×3 см (рис. 3). Тканина пухлини сіро-жовто-рожевого кольору зі зморщеною поверхнею. На поверхні розрізу — сіро-зелені та жовто-сірі ділянки з фокусами розм'якшення та некрозу. Ліва нирка та ліва ниркова вена щільно зрощені з поверхнею пухлини та прилеглими тканинами. По одній із ліній відсікання пухлина проростає в стінку ниркової вени.

За результатами мікроскопічного дослідження видалене утворення заочеревинного простору представлено атиповими клітинами з великими гіперхромними ядрами (рис. 4, 5). Відзначається дисконкомплексція будови — поширені ділянки пухлинних клітин не містять стромальних елементів, наявні поширені ділянки некрозу (рис. 4). Пухлина вростає в стінку ниркової вени, з інвазією адвентиції та середньої оболонки судини.

За даними патоморфологічного дослідження пухлину було діагностовано як низькодиференційований адренокортикальний рак, із ділянками некрозу та інвазією в ліву ниркову вену.

Через 16 місяців по операції пацієнтка почуває себе добре, перебуває на поопераційному спостереженні в ендокринолога, онколога, хірурга та гінеколога.

ОБГОВОРЕННЯ

АКК — одна з найбільш рідкісних злоякісних неоплазм ендокринної системи, що складає лише 0,02% усіх злоякісних новоутворень [5, 6]. Пухлини

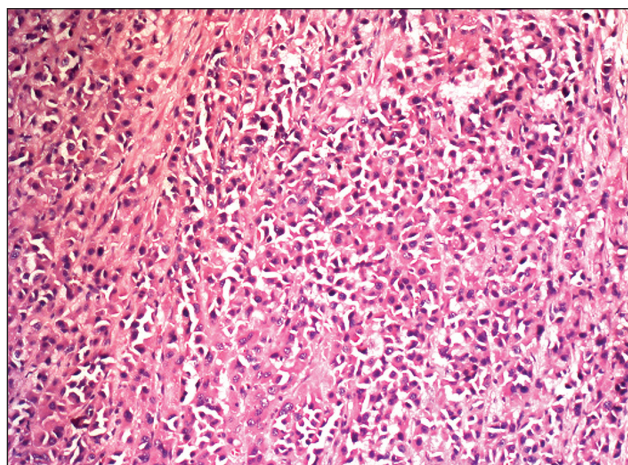


Рис. 4. Мікропрепарат адренокортикального раку. Забарвлення гематоксином-еозином, ×200.



Рис. 3. Макропрепарат утворення, видаленого з ложа лівої надниркової залози.

НЗ є переважно спорадичними та виявляються унілатерально, проте деякі з них є складовими синдромів Лі-Фраумені, множинної ендокринної неоплазії I (МЕН-I), Відемана-Беквіта або комплексу Карні [10, 13]. Типовим для АКК є метастазування в легені, печінку, очеревину, плевру, лімфатичні вузли або кістки [11, 20]. Прогноз захворювання залишається вкрай несприятливим — 5-річне безрецидивне виживання не перевищує 30% [3]. Слід підкреслити, що попри радикальність оперативного втручання більшість пацієнтів страждають від локального рецидиву або метастазів de novo.

Хоча в анамнезі пацієнтки була лівобічна адреналектомія 18 років тому, ми провели комплекс діагностичних заходів для виключення ймовірності метастазування з інших вісцеральних органів до НЗ. Найбільш характерним і частим є метастазування в НЗ пухлин нирок, легень, товстої кишки, печінки та молочної залози [8]. Саме тому було виконано мамографію, езофагогастроудоденоскопію, КТ грудної клітки, за результатами яких патологічних змін не виявлено. Було встановлено попередній діа-

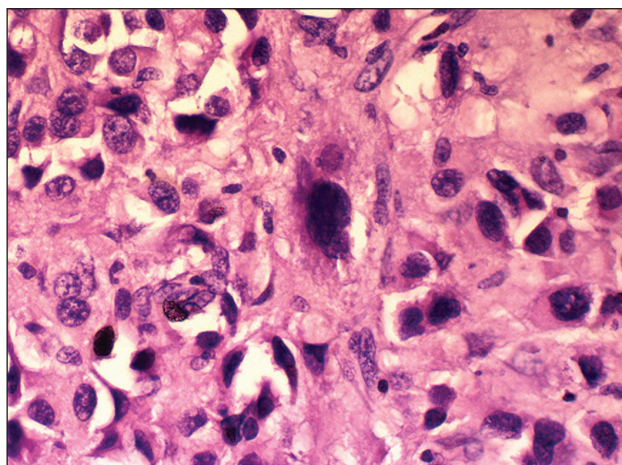


Рис. 5. Мікропрепарат адренокортикального раку — атипові клітини з великими гіперхромними ядрами. Забарвлення гематоксином-еозином, ×400.

гноз: локальний рецидив аденокортикального раку. Згідно з останніми рекомендаціями, біопсію НЗ не дозволено пацієнтам із таким попереднім діагнозом через високий ризик пухлинної дисемінації [6]. Поопераційний патоморфологічний висновок цілком видаленого локального рецидиву АКК — низькодиференційований аденокортикальний рак ліворуч, інвазія в ліву ниркову вену.

АКК частіше уражають жінок, ніж чоловіків (співвідношення 1,5:1) [6]. У 12 описаних випадках пацієнти помирали в інтервалі від 2 днів до 30 місяців після вперше встановленого діагнозу [10, 20]. У даному повідомленні описано випадок, коли жінка прожила 18 років після лівобічної адреналектомії, виконаної з приводу АКК. На етапі 16-місячного поопераційного спостереження після видалення локального рецидиву АКК у пацієнтки не знайдено ознак прогресування захворювання.

АКК характеризуються агресивним перебігом, у хворих із даною патологією має місце широке локальне розповсюдження пухлинного росту [20]. Прискіпливе та деталізоване дослідження стану ендокринної системи є дуже важливим для встановлення походження пухлинного утворення. Тому наведені вище дослідження гормональних показників є чітко рекомендованими [2]. Більше того, підвищений рівень метаболітів глюкокортикоїдів у сечі дозволяє виявити підвищений синтез стероїдних гормонів в АКК ще на ранній стадії, що є характерним для диференційованих неоплазм НЗ, на відміну від аденом [1]. Про випадки АКК із гіперпродукцією гормонів НЗ вже повідомлялося раніше [4]. Доведено, що й КТ, і МРТ є ефективними діагностичними методами для встановлення

попереднього діагнозу та підтвердження локалізації пухлини [6, 7, 20].

Після оперативного втручання, включаючи радикальне видалення метастазів, зазвичай призначається хіміотерапія, але наша пацієнтка відмовилася від даного виду лікування. Натомість існують суперечливі погляди на призначення ад'ювантної хіміотерапії пацієнтам із АКК [16, 20]. Є необхідність у подальших дослідженнях ефективності та доцільності призначення хіміотерапії на поопераційному етапі. Наприклад, мітотан провокує дегенерацію кори НЗ та некроз, тому його комбінація з хіміотерапією є ефективнішою, ніж лише хіміотерапія [17].

ВИСНОВКИ

1. АКК — рідкісна пухлина з непередбачуваним біологічним потенціалом. Внаслідок складнощів у передопераційній діагностиці та обмеженості лікувальної тактики прогноз захворювання є вкрай несприятливим. У більшості випадків остаточний діагноз можливо встановити лише за результатами поопераційного патогістологічного дослідження.
2. Єдиним ефективним лікувальним рішенням залишається оперативне втручання. У випадках низькодиференційованого аденокортикального раку не підтверджено ефективність ад'ювантної хіміотерапії.
3. Описаний випадок є першим із 18-річним безрецидивним виживанням пацієнта серед повідомлених у світовій літературі.
4. Існує необхідність у подальшому пошуку ефективної таргетної терапії для пацієнтів із диференційованими та метастатичними АКК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Arlt W., Biehl M., Taylor A.E., Hahner S., Libé R., Hughes B.A., Schneider P., Smith D.J., Stiekema H., Krone N., Porfiri E., Opocher G., Bertherat J., Mantero F., Allolio B., Terzolo M., Nightingale P., Shackleton C.H., Bertagna X., Fassnacht M., Stewart P.M.. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. 96(12). P.3775–84. doi: 10.1210/jc.2011-1565.
2. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H. R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012. 23. P.vii131-vii138. DOI:10.1093/annonc/mds231.
3. Bourdeau I., MacKenzie-Feder J., Lacroix A. Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013. 20 (3). P. 92–7. doi: 10.1097/MED.0b013e3283602274.
4. Coli A., Di Giorgio A., Castri F., Destito C., Marin A.W., Bigotti G. Sarcomatoid carcinoma of the adrenal gland: a case report and review of literature. *Pathology Research and Practice*. 2010. 206(1). P. 59–65. doi: 10.1016/j.prp.2009.02.012.
5. Fay A.P., Elfiky A., Teló G.H., McKay R.R., Kaymakcalan M., Nguyen P.L., Vaidya A., Ruan D.T., Bellmunt J., Choueiri T.K. Adrenocortical carcinoma: the management of metastatic disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014. 92(2). P. 123–32. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.05.009.
6. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis S., Dekkers O.M. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016. 175(2). P. G1–G34.
7. Feng Y.C., Yang Z.G., Chen T.W., Su X.Y., Deng W., Wang Q.L. Adrenal sarcomatoid carcinoma: A rare case

- depicted on multi-detector row computed tomography. *Indian J Med Sci.* 2010. 64. P. 37-40. doi: 10.4103/0019-5359.92486.
8. Hess K. R., Varadhachary G. R., Taylor S. H., Wei W., Raber M. N., Lenzi R., Abbruzzese J.L. Metastatic Patterns in Adenocarcinoma. *Cancer.* 2006. 106 (7). P. 1624-1633. DOI:10.1002/cncr.21778
 9. Ishikawa N., Nagase M., Takami S., Araki A., Ishikawa N., Koike C., Shiina H., Maruyama R. A Case Report of Bilateral Sarcomatoid Carcinoma of Adrenal Glands With Adrenal Insufficiency. *Int J Surg Pathol.* 2016. 24(8). P. 743-748. DOI:10.1177/1066896916657589.
 10. Iyidir O. T., Cerit E. T., Özkan C., Altınova E., Çimen A.R., Sözen S., Kerem M., Aktürk M., Memiş L., Törüner B., Çakır N., Arslan M. A Case Report of Bilateral Adrenal Sarcomatoid Carcinoma. *Case Reports in Surgery.* 2016. P. 1 – 4. 10.1155/2016/3768258.
 11. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Robbins, S. L., & Cotran, R. S. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. P. 1391.
 12. Mark D., Boyd C., Eatock F. Adrenal Sarcomatoid Carcinoma: A case report and review of the literature. *Ulster Med J.* 2014. 83(2). P.89–92. PMCID: PMC4113152
 13. Ozimek A., Diebold J., Linke R., Heyn J., Hallfeldt K.K., Mussack T. Bilateral primary adrenal non-hodgkin's lymphoma-a case report and review of the literature. *European Journal of Medical Research.* 2008. 13(5). P.221–228. PMID:18559306.
 14. Sasaki K., Desimone M., Rao H.R., Huang G.J., Seethala R.R. Adrenocortical carcinosarcoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2010. 5. P.51. doi: 10.1186/1746-1596-5-51.
 15. Shaikh A. S., Bakhshi G. D., Khan A. S., Jamadar N. M., Nirmala A. K., Raza A. A. Primary adrenal sarcomatoid carcinoma. *Clin Pract.* 2014. 4. P. 604. doi: 10.4081/cp.2014.604.
 16. Sturm N., Moulai N., Laverrière M.H., Chabre O., Descotes J. L., Brambilla E. Primary adrenocortical sarcomatoid carcinoma: Case report and review of literature. *Virchows Arch.* 2008. 452. P. 215-219. DOI:10.1007/s00428-007-0536-y.
 17. Terzolo M., Daffara F., Ardito A., Zaggia B., Basile V., Ferrari L., Berruti A. Management of adrenal cancer: A 2013 update. *J Endocrinol Invest.* 2014. 37. P. 207-217. DOI:10.1007/s40618-013-0049-2.
 18. Wanis K. N., Kanthan R. Diagnostic and prognostic features in adrenocortical carcinoma: a single institution case series and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015. 13. P.117. doi: 10.1186/s12957-015-0527-4.
 19. Yan J., Sun A., Ren Y., Hou C. Primary adrenocortical sarcomatoid carcinoma: Report of a case. *Can Urol Assoc J.* 2012. 6(5). P.E189–E191. doi: 10.5489/cuaj.11137.
 20. Zhu C., Zheng A., Mao X., Shi B., Li X. Primary adrenal sarcomatoid carcinoma metastatic to the lung: Case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2016. 11(5). P. 3117–3122. doi: 10.3892/ol.2016.4342.

REFERENCES

1. Arlt W., Biehl M., Taylor A.E., Hahner S., Libé R., Hughes B.A., Schneider P., Smith D.J., Stiekema H., Krone N., Porfiri E., Opocher G., Bertherat J., Mantero F., Allolio B., Terzolo M., Nightingale P., Shackleton C.H., Bertagna X., Fassnacht M., Stewart P.M. (2011). Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(12), 3775-84. doi: 10.1210/jc.2011-1565.
2. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H. R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G. (2012). Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23, vii131-vii138. DOI:10.1093/annonc/mds231.
3. Bourdeau I., MacKenzie-Feder J., Lacroix A. (2013). Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*, 20 (3), 92-7. doi: 10.1097/MED.0b013e3283602274.
4. Coli A., Di Giorgio A., Castri F., Destito C., Marin A.W., Bigotti G. (2010). Sarcomatoid carcinoma of the adrenal gland: a case report and review of literature. *Pathology Research and Practice*, 206(1), 59–65. doi: 10.1016/j.prp.2009.02.012.
5. Fay A.P., Elfiky A., Teló G.H., McKay R.R., Kaymakçalan M., Nguyen P.L., Vaidya A., Ruan D.T., Bellmunt J., Choueiri T.K. (2014). Adrenocortical carcinoma: the management of metastatic disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 92(2), 123-32. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.05.009.
6. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis S., Dekkers O.M. (2016). Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*, 175(2), G1–G34.
7. Feng Y.C., Yang Z.G., Chen T.W., Su X.Y., Deng W., Wang Q.L. (2010). Adrenal sarcomatoid carcinoma: A rare case depicted on multi-detector row computed tomography. *Indian J Med Sci.*, 64, 37-40. doi: 10.4103/0019-5359.92486.
8. Hess K.R., Varadhachary G.R., Taylor S.H., Wei W., Raber M.N., Lenzi R., Abbruzzese J.L. (2006). Metastatic Patterns in Adenocarcinoma. *Cancer*, 106 (7), 1624-1633. DOI:10.1002/cncr.21778
9. Ishikawa N., Nagase M., Takami S., Araki A., Ishikawa N., Koike C., Shiina H., Maruyama R. (2016). A Case Report of Bilateral Sarcomatoid Carcinoma of Adrenal Glands With Adrenal Insufficiency. *Int J Surg Pathol.*, 24(8), 743-748. DOI:10.1177/1066896916657589.
10. Iyidir O.T., Cerit E.T., Özkan C., Altınova E., Çimen A.R., Sözen S., Kerem M., Aktürk M., Memiş L., Törüner B., Çakır N., Arslan M. (2016). A Case Report of Bilateral Adrenal Sarcomatoid Carcinoma. *Case Reports in Surgery*, 1 – 4. doi: 10.1155/2016/3768258.
11. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Robbins, S. L., & Cotran, R. S. (2015). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1391.
12. Mark D., Boyd C., Eatock F. (2014). Adrenal Sarcomatoid Carcinoma: A case report and review of the literature. *Ulster Med J.*, 83(2), 89–92. PMCID: PMC4113152
13. Ozimek A., Diebold J., Linke R., Heyn J., Hallfeldt K.K., Mussack T. (2008). Bilateral primary adrenal non-hodgkin's lymphoma - a case report and review of the literature. *European Journal of Medical Research*, 13(5), 221–228. PMID:18559306.

14. Sasaki K., Desimone M., Rao H.R., Huang G.J., Seethala R.R. (2010). Adrenocortical carcinosarcoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.*, 5, 51. doi: 10.1186/1746-1596-5-51.
15. Shaikh A. S., Bakhshi G. D., Khan A. S., Jamadar N. M., Nirmala A. K., Raza A. A. (2014). Primary adrenal sarcomatoid carcinoma. *Clin Pract.*, 4, 604. doi: 10.4081/cp.2014.604.
16. Sturm N., Moulai N., Laverrière M.H., Chabre O., Descotes J.L., Brambilla E. (2014). Primary adrenocortical sarcomatoid carcinoma: Case report and review of literature. *Virchows Arch.* 452, 215–219. DOI:10.1007/s00428-007-0536-y.
17. Terzolo M., Daffara F., Ardito A., Zaggia B., Basile V., Ferrari L., Berruti A. (2014). Management of adrenal cancer: A 2013 update. *J Endocrinol Invest*, 37, 207–217. DOI:10.1007/s40618-013-0049-2.
18. Wanis K.N., Kanthan R. (2015). Diagnostic and prognostic features in adrenocortical carcinoma: a single institution case series and review of the literature. *World J Surg Oncol.*, 13, 117. doi: 10.1186/s12957-015-0527-4.
19. Yan J., Sun A., Ren Y., Hou C. (2012). Primary adrenocortical sarcomatoid carcinoma: Report of a case. *Can Urol Assoc J.*, 6(5), PE189–E191. doi: 10.5489/cuaj.11137.
20. Zhu C., Zheng A., Mao X., Shi B., Li X. (2016). Primary adrenal sarcomatoid carcinoma metastatic to the lung: Case report and review of the literature. *Oncol Lett.*, 11(5), 3117–3122. doi: 10.3892/ol.2016.4342.

Резюме

ЛОКАЛЬНИЙ РЕЦИДИВ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА ЧЕРЕЗ 18 ЛЕТ ПОСЛЕ АДРЕНАЛЭКТОМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р.П. Ткаченко¹, Е.Г. Курик^{1, 2}, А.С. Головко², Г.О.Лазаренко¹

¹ Государственное научное учреждение НУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев, Украина

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Адренокортикальная карцинома – редкая опухоль, которая выявляется в 0,5-2 случаях на миллион людей в год. Опухоль чаще встречается у женщин (59%). В 50% случаев опухолевые клетки являются гормонально активными, что приводит к специфическим клиническим проявлениям заболевания, включая вирилизм и симптомы гипернадпочечникового синдрома. В большинстве случаев адренокортикальные карциномы достигают 20 см в диаметре и имеют тенденцию к инвазии в надпочечниковую и нижнюю полую вену. Средняя продолжительность жизни составляет 2 года.

Клинический случай. Пациентка возрастом 35 лет обратилась в клинику из-за болей в области живота, головных болей и гипертензии в течение более 2 месяцев, устойчивой к консервативной терапии (220/130 мм рт. ст.). Из анамнеза: пациентке проведена левосторонняя адреналэктомия по поводу адренокортикального рака 18 лет назад. Патоморфологическое заключение – низкодифференцированная адренокортикальная карцинома. Заключительный клинический диагноз: T3NxMo, III стадия, 3-я клиническая группа. Пациентка проходила плановые профилактические осмотры каждые 3 месяца, включая измерения метаболитов глюкокортикоидов в моче, компьютерную томографию органов брюшной полости и т.д. На основе данных физикальных и инструментальных методов исследования был выставлен клинический диагноз: новообразование забрюшинного пространства слева. Рецидив адренокортикальной карциномы. Проведено оперативное вмешательство: левосторонняя нефрэктомия, удаление локального рецидива адренокортикального рака слева.

Обсуждение. Адренокортикальная карцинома – очень агрессивная неоплазия, которая составляет около 0,02% всех злокачественных новообразований. В литературе сообщается о 20 случаях с выживаемостью, которая не превышает 5 лет. Ввиду наличия образования в ложе левого надпочечника, мы провели комплекс диагностических мероприятий для исключения распространения метастазов опухоли других локализаций. Согласно международным рекомендациям, биопсию новообразования надпочечника не проводили.

Ключевые слова: адренокортикальная карцинома, локальный рецидив, безрецидивная выживаемость, нефрэктомия

Summary

LATE LOCAL RECURRENCE OF ADRENOCORTICAL CARCINOMA 18 YEARS AFTER ADRENALECTOMY: CASE REPORT

R.P. Tkachenko¹, O.G. Kuryk^{1,2}, A.S. Golovko², G.O. Lazarenko¹

¹ State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare neoplasm, that occurs in 0,5-2 cases per million people. They are more likely to take place by women (59% cases). In 50% cases tumor cells release one of adrenocortical gland hormones, what makes for special manifestations of this pathology including virilism and clinical symptoms of hyperadrenalisimus. In most cases adrenocortical carcinomas are exceeding 20 cm in diameter and have a strong tendency to invade the adrenal vein, vena cava. The median survival is about 2 years.

Case presentation. A 35-year-old woman was admitted to the hospital with 2-months history of abdominal and flank pain, headache, resistant to medical therapy hypertencion crisis (up to 220/130 mmHg). She had a remarkable medical history: a left adrenalectomy was executed for an adrenocortical carcinoma 18 years ago. Pathohistological conclusion (1998) – low differentiated left adrenocortical carcinoma. The final clinical diagnosis: pT3NxMo, III stage, 3 clinical group. The patient underwent prophylactic follow-up every 3 months including urine steroid examination, abdominal CT, etc. Results of medical investigations (abdominal CT with intravenous contrast, thorax CT, mammography, laboratory analysis, US) while admission to hospital (November 2016) resulted in clinical diagnosis: retroperitoneal extraorganic left-sided neoplasm. Recurrence of adrenal cortical carcinoma. The operation was performed: left-sided nephrectomy, left-sided adrenalectomy. A tumor sized 7×6×5 cm was excised. Pathohistological conclusion: low differentiated adrenocortical carcinoma, with necrosos areas, vena renalis invasion.

Discusion. ACC is a rare and highly aggressive malignancy accounting for an estimated of all 0.02% of cancers. Moreover, there are only 20 cases reported in the literature and to the best of our knowledge there have been no cases about surveillance more than 5 years. Regarding the appearance of adrenal masses on the left side, we initially did a diagnostic workup to exclude metastasis from extra-adrenal organs but avoided the adrenal biopsy according to the recent guidelines.

Keywords: adrenocortical cancer, local relapse, disease-free surveillance, nephrectomy.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 16.10.2018 р.*

А.І. Денисенко, В.І. Черній

ОЦІНКА ВИКОРИСТАННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ЗНЕБОЛЮВАННІ ДЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОРΟΣЛИХ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Мета — оцінити використання парацетамолу в периопераційному знеболюванні для лапароскопічних втручань на органах черевної порожнини.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проспективне, не рандомізоване. Обстежено 142 дорослих пацієнта, яким проводили лапароскопічні оперативні втручання під загальним знеболюванням з використанням інгаляційного анестетика севофлюрану та наркотичного анальгетика фентанілу в умовах низькопоточної штучної вентиляції легенів наркозно-дихальним апаратом «Fabius Tiro» («Dräger», Німеччина). У клінічному дослідженні взяли участь 78 чоловіків і 64 жінки. Вік хворих складав від 25 до 82 років. Ступінь передопераційного ризику пацієнтів за класифікацією фізичного стану Американського товариства анестезіологів складала ASA II. Спектр оперативних втручань був таким: апендектомія (22), холецистектомія (56), круроррафія з фундоплікацією (23), адреналектомія (12), спленектомія (7), нефректомія (14), резекція товстої кишки (8). Тривалість загального знеболення коливалась від 1 до 4 годин. Усім пацієнтам за 20 хвилин перед операцією в/в вводили декскетопрофен (50 мг) (Дексалгін, "Berlin-Chemie AG, Італія/Німеччина), а безпосередньо перед операцією — атропіну сульфат 0,1% (0,01 мг/кг) і фентаніл 0,005% (0,1 мг). Індукцію наркозу проводили пропофолом із розрахунку 1,5-2,5 мг/кг. Основним анестетиком був севофлюран. Фентаніл вводили в/в у дозі 2-4 мкг/кг/год. за допомогою шприцевого інфузійного насоса фірми B|Braun Sprace (Німеччина). Як м'язовий релаксant використовували атракуріуму бесилат (Атракуріум-Ново, «Новофарм-Біосинтез», Україна) в загальноприйнятій дозі. У поопераційний період усі пацієнти отримували в/в декскетопрофен (50 мг) через 6-8 годин. З метою запобігання нудоті та блювоті в ранній поопераційний період перед оперативним втручанням застосовували селективний антагоніст 5НТз

серотонінових рецепторів ондансетрон (Осетрон, "Dr. Reddy's Laboratories Ltd", Індія) в загальній дозі 8 мг. Глибину наркозу контролювали показниками електричної активності головного мозку за допомогою спеціального біспектрального модуля монітора з визначенням BIS-індексу.

Основна група пацієнтів (n=69) відрізнялася від контрольної (n=73) тим, що одразу після індукції впродовж 30 хв. внутрішньовенно крапельно здійснювали інфузію розчину парацетамолу 1000 мг (інфулган, «Юрія-Фарм», Україна).

РЕЗУЛЬТАТИ

В пацієнтів обох груп із початку оперативного втручання спостерігалось значуще зростання рівня кортизолу в крові, який набував максимальних значень на травматичному етапі оперативних втручань ($16,39 \pm 1,54$ мкг/дл в основній групі та $19,11 \pm 1,48$ мкг/дл в контрольній), що свідчить про відповідну активацію надниркової системи ($p < 0,05$). Причому в контрольній групі на травматичному етапі, етапі пробудження та через добу рівень кортизолу в крові пацієнтів був вірогідно вищим, ніж в основній групі (на $2,72$ мкг/дл, $3,73$ мкг/дл і $3,11$ мкг/дл відповідно, $p < 0,05$). Проте його коливання не виходили за межі референтних значень вимірювального апарата ($6,2$ - $19,4$ мкг/дл).

Не було зафіксовано різниці в термінах пробудження та відновлення функції ЦНС після оперативного втручання в обох групах дослідження.

Щодо якості поопераційного знеболювання слід зазначити, що в пацієнтів основної групи порівняно з хворими контрольної групи біль був менш інтенсивним через 6, 12 і 24 години ($p < 0,05$) і на кінець другої доби практично не відчувався. У пацієнтів контрольної групи поопераційний біль тривав до кінця третьої доби.

ВИСНОВКИ

1. Додаткове використання внутрішньовенної форми парацетамолу значно зменшує стрес-обумовлену активацію надниркової системи під час оперативних втручань за рахунок більшого сумісного антиноцицептивного ефекту.
2. Додаткове використання внутрішньовенної форми парацетамолу підвищує ефективність поопераційного знеболення.
3. Запропонована схема періопераційного знеболювання може бути рекомендованою для лапароскопічних оперативних втручань у дорослих.

Дата надходження до редакції 17.10.2018 р.

В.И. Черний, А.И. Денисенко

ПРИНЦИПЫ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Современный темп жизни ставит перед медицинской новые требования. Пациенты, которым планируется оперативное лечение, хотят быть пролечены качественно, безопасно и быстро вернуться к обычной жизни. Современный уровень развития медицины позволяет это сделать. Всем этим требованиям отвечают так называемая «Fast Track-surgery» – хирургия «быстрого пути» или ERAS – Enhanced Recovery After Surgery (ускоренное восстановление после хирургических операций).

Этот принцип хирургического лечения может быть применен в большинстве хирургических направлений – гинекологии, урологии, общей хирургии, ЛОР-хирургии, онкологии и т.д. Программа «Fast Track-surgery», в основе которой лежит новый мультимодальный подход к лечению, включает в себя особенности предоперационной подготовки, хирургических и анестезиологических технологий и ведения больных в послеоперационный период.

Основные требования Fast Track-surgery:

1. Минимально инвазивные методы хирургического вмешательства (лапаро- и эндоскопические).
2. Выбор метода анестезии, который обеспечит быстрое восстановление пациента после оперативного вмешательства (короткого действия анестетики и регионарные методы анестезии).
3. Интенсивное послеоперационное восстановление (ранняя мобилизация и раннее начало приема питания).
4. Отказ от длительного постельного режима.
5. Отказ от обязательной премедикации.

Fast Track-surgery включает в себя объективную оценку тяжести состояния пациента, риски, связанные с оперативным вмешательством и его анестезиологическим обеспечением, углубленную подготовку в предоперационный период в сочетании с системой активной послеоперационной реабилитации, которая включает в себя:

1. Отказ от рутинного использования дренажей и зондов.
2. Раннее удаление мочевого катетера.
3. Прокинетики.
4. Отказ от предоперационной подготовки кишечника.
5. Раннюю мобилизацию. Профилактику венозной тромбоэмболии.
6. Оптимальный контроль боли.

Применение Fast Track-surgery уменьшает стрессовые реакции и дисфункцию органов, значительно сокращая время, необходимое для полного восстановления.

Факторы, влияющие на восстановление после операции:

1. Тревога, страх.
2. Предоперационная органная дисфункция.
3. Хирургический стресс-ответ.
4. Гипотермия.
5. Послеоперационная тромбоэмболия легочной артерии, илеус, голодание.
6. Гипоксемия.
7. Нарушения сна.
8. Дренажи, назогастральные трубки, катетеры.

Проявления стресс-ответа включают в себя: массивное высвобождение катехоламинов, потерю белка, гипергликемию, системный воспалительный ответ, значительную иммуносупрессию.

Методы, способствующие быстрому восстановлению после операции:

1. Предоперационное информирование пациента, его психологическая подготовка.
2. Оптимизация физиологических функций.
3. Коррекция нутритивных нарушений.
4. Модификация алкогольной/никотиновой зависимости.
5. Нейроаксиальная блокада.
6. Минимально инвазивные техники операций.
7. Нормотермия.

8. Предотвращение тошноты и илеуса.
9. Раннее кормление.
10. Поддержание доставки O_2 .
11. Обеспечение свободного времени сна.
12. Доказательная послеоперационная терапия.

Интраоперационная стратегия Fast Track-surgery:

1. Использование «Международных стандартов безопасной анестезиологической практики» WFSA (World Federation of Societies of Anaesthesiologists, 2018), которые включают в себя: мониторинг оксигенации, вентиляции, гемодинамики, температуры, нервно-мышечной проводимости и глубины наркоза.
2. «Упреждающая» аналгезия (Preemptive Analgesia) с использованием регионарной или системной аналгезии.
3. Мультиmodalный подход в периоперационной аналгезии, задачей которого является достижение адекватного обезбоживания за счет синергического эффекта различных аналгетиков, что позволяет назначать их в минимальных дозах и снизить частоту проявления их побочных эффектов.
4. Объективный контроль послеоперационного болевого синдрома.
5. Ранняя мобилизация. Профилактика венозной тромбоэмболии.

Принципы Fast Track-surgery и ERAS внедрены в работу отдела малоинвазивной хирургии Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами (ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД).

1. Большая часть оперативных вмешательств (69%) проводится под общим обезболиванием с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана и наркотического аналгетика фентанила в условиях искусственной вентиляции легких наркозно-дыхательным аппаратом "Fabius Tiro" (Drager, Германия) по общепринятой методике.
2. Используются миорелаксанты короткого действия по методике «по необходимости» в комбинации с ингаляционной анестезией.
3. Глубина наркоза контролируется показателями электрической активности головного мозга с помощью специального биспектрального модуля монитора с определением BIS-индекса.
4. Мультиmodalный подход в периоперационный период с "упреждающей" аналгезией (Preemptive Analgesia) совместно с регионарной или системной аналгезией.
5. Операции на сосудах нижних конечностей, трансуретральная резекция простаты, хирургические вмешательства в травматологии выполняются под регионарным обезболиванием (спинномозговая анестезия – 31%).
6. Контроль послеоперационной боли проводится с использованием визуально-аналоговой шкалы.

За период с 2014 по 2018 годы и 6 месяцев 2018-го в ГНУ "НПЦ ПКМ" ГУД в хирургическом стационаре прооперировано 15 055 пациентов. Средняя длительность пребывания на койке составила 1,97 дня. Летальность отсутствует. Общее обезболивание проводилось в 85,2%.

Структура оперативных вмешательств в ГНУ "НПЦ ПКМ" ГУД

Показатель	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	6 мес. 2018 г.	Всего
Количество операций	2 430	2 228	2 677	2 784	3 204	1 732	15 055
Средняя длительность пребывания в стационаре, дни	1,81	1,91	1,9	2,0	2,1	2,1	1,97

Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.

Д.Д. Сташенко, В.С. Ручкін, М.О. Орлов, Є.В. Горшкова

ЗНЕБОЛЮВАННЯ В ЕНДОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ

Обласний протитуберкульозний диспансер, Херсон, Україна

Стрімкий розвиток ендоскопічної хірургії органів грудної порожнини примушує замислюватись над новими методами анестезіологічного забезпечення цього виду втручання. Якісне знеболювання є невід'ємною часткою успіху відеоторакоскопічних операцій (ВТО), воно має свої особливості, але мало аналізується в літературі. Тому анестезіологу, який стикається з цією проблемою, треба мати неабиякі досвід і навички.

З огляду на наш досвід проведення знеболювань для 616 ВТО можна виділити два способи проведення анестезії: з використанням міорелаксантів і без них, на спонтанному диханні.

Перший спосіб застосовували для діагностично-лікувальних ВТО — за плевритів неясної етіології та дисемінованих процесів легень, у корекції штучного пневмотораксу за його неефективності у випадках застосування колапсотерапії для лікування пацієнтів із деструктивним туберкульозом легень.

Другий, із додаванням місцевої анестезії в місцях встановлення торакопортів — за спонтанного пневмотораксу як спосіб вибору через небезпеку виникнення під час штучної вентиляції легень і швидкого наростання клапанного пневмотораксу з усіма можливими наслідками.

ВТО зобов'язує анестезіолога застосовувати однолегеневу вентиляцію у зв'язку з необхідністю забезпечення колапсу легені на боці втручання та оперативного простору. Для технічного виконання цих вимог використовують двопросвітні або однопросвітні інтубаційні трубки [5], для чого необхідні навички та, іноді, застосування оптичних телескопів (180°-115°), бронхоскопа Фриделя або фібро-бронхоскопа. У своїй практиці ми частіше застосовуємо однопросвітню трубку № 7,5-8, тому що вона є більш керованою, менш об'ємною та створює ліпші умови для вентиляції та санації бронхіального дерева. Штучну вентиляцію легень проводили об'ємним респіратором, а за необхідності виконували високочастотну вентиляцію.

У виборі анестетиків перевагу надають препаратам, які швидко виводяться з організму та забезпечують пробудження хворого, що поліпшує дренажну функцію бронхів і тим самим дозволяє запобігти розвитку легеневих ускладнень. По завершенні операції та дренування плевральної порожнини інтубаційну трубку виводять у трахею. Під час виведення трубки з бронха в трахею необхідно безперервно проводити аспірацію бронхіального секрету, аби уникнути обструкції та ателектазів здорової легені. Після виведення трубки необхідно «роздути» колабовану легеню ручним методом, використовуючи відеоконтроль розправлення.

Поопераційне ведення хворих після ВТО складається з нагляду та застосування ненаркотичних знеболювальних препаратів. Ми впровадили в практику метод примусової гіпервентиляції (ПГ) поопераційним хворим, суть якого полягає в примусовому роздуванні легень киснем. Виконується за допомогою мішка Амбу з підключенням постійної подачі кисню 5 л/хв. Хворому пропонують притиснути маску, з'єднану з мішком Амбу так, аби створити герметичний простір. Лікар, який проводить процедуру ПГ, просить пацієнта зробити глибокий вдих, і наприкінці акта вдиху виконується «додування» за допомогою мішка Амбу. Цю маніпуляцію проводять 8-12 разів по 3-4 процедури на день. Завдяки ПГ легень хворого максимально розправляється, займаючи весь геміторакс. Одночасно відбувається насичення крові киснем. Пацієнти відзначають полегшення акта вдиху, знижується ймовірність утворення плевральних кишень, ателектазів, поліпшується дренажна функція бронхів.

Застосування ВТО в торакальній хірургії не лише дає змогу зменшити больовий синдром (на відміну від класичної торакотомії), поліпшити самопочуття пацієнтів і прискорити їх реабілітацію, а й дає суттєвий економічний ефект. Різко зменшується потреба в засобах для знеболювання під час операції та після неї, інфузійна терапія є мінімальною (до 500 мл), а перебування хворого в палаті інтенсивної терапії скорочується до однієї доби.

ВИСНОВКИ

1. Застосування ВТО зменшує операційну травму.
2. Проведення ВТО із застосуванням міорелаксантів вимагає обов'язкової однолегеневої вентиляції.
3. Впровадження ВТО замість класичної торакотомії дає економічний ефект.
4. Застосування примусової гіпервентиляції прискорює розправлення оперованої легені.

Дата надходження до редакції 18.10.2018 р.

О.Г. Котенко, Д.О. Федоров, О.М. Остапишен, К.О. Юзвик

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ДОСТУПУ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ І ДОБРОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПЕЧІНКИ

Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології АМН України ім. О.О. Шалімова», м. Київ

ВСТУП

Незважаючи на те, що за останні двадцять років мініінвазивні методики зробили стрімкий стрибок у своєму розвитку, багато гепатобілярних хірургів досить скептично ставляться до широкого впровадження лапароскопічного доступу для виконання резекцій печінки. Це обумовлено, по-перше, технічними складнощами та ризиками процедури, по-друге — необхідністю додаткового спеціалізованого навчання. Проте поступово кількість клінік, де виконують даний вид операцій, зростає, що вимагає детального вивчення та оцінки методики та систематизації підходу до неї. З огляду на це у відділі хірургії та трансплантації печінки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології АМН України ім. О.О. Шалімова» в рамках надання високоспеціалізованої допомоги третинного рівня впроваджено виконання анатомічних лапароскопічних резекцій пацієнтам з осередковою патологією печінки.

Метою даного дослідження була оцінка результатів власного досвіду виконання резекцій печінки лапароскопічним доступом і визначення категорій пацієнтів, для яких цей доступ матиме найбільші переваги.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

До дослідження включено 33 пацієнти з доброякісною та злоякісною патологією печінки, оперованих за допомогою лапароскопічного доступу з грудня 2016 по жовтень 2018 року. Серед пацієнтів було 5 чоловіків і 28 жінок, а їх вік варіював від 20 до 69 років. Показаннями до виконання резекції печінки були в 78,7% випадків доброякісні новоутворення (в 7 хворих — симптомний гемангіоматоз, у 9 — аденома печінки, в 6 — ехінококкоз печінки, у 3 — цистаденома печінки, в 1 — ангиоліптома) та в 21,2% — злоякісні (в 4 пацієнтів — гепатоцелюлярна карцинома, в 3 — метастатичні ураження печінки).

Розмір новоутворення варіював від 5,3 см до 9,4 см ($7,2 \pm 3,4$ см). У жодного з пацієнтів зі злоякісними пухлинами не виявлено інвазії в магістральні судини. Двоє з чотирьох пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою мали цироз печінки вірусного генезу з функціональним станом Child A. У 7 (21,2%) пацієнтів було морбідне ожиріння I ст. У 4 (12,1%) пацієнтів в анамнезі були попередні втручання в черевній порожнині: в 2 — резекція частини товстого кишечника з приводу аденокарциноми, в 1 — лапаротомія з приводу внутрішньочеревної кровотечі, в 1 — правобічна трисекцієктомія з тотальною каудальною лобектомією, резекцією та протезуванням нижньої порожнистої вени.

РЕЗУЛЬТАТИ

У 17 (51,5%) пацієнтів виконано лівобічну латеральну секцієктомію, в 4 (12,1%) — лівобічну гемігепатектомію, в 3 (9,09%) — бісегментектомію 5-6, в 1 (3,03%) — правобічну задню секцієктомію, в 6 (18,1%) — анатомічну сегментектомію (5 або 6), у 2 (6,06%) — субсегментарну резекцію. Середня тривалість операції становила 4,2 год. (256 ± 88 хв.). Крововтрата склала $314,1 \pm 280,1$ мл. Використовували 5-троакальний доступ, тиск карбоксиперитонеуму підтримували на рівні 12-15 мм рт. ст. Екстракорпоральне приймання Принглу використовували в 14 (42,4%) хворих інтервалами 15-5 хв. Середня тривалість перетискання печінкового притоку склала $55,7 \pm 7,6$ хв. Транссекцію виконували шляхом краш-клампу затискачем типу «меріленд» із селективним кліпсуванням виділених структур. Макропрепарат видаляли через доступ за Пфаненштілем або через повторний розтин у місці рубця від попереднього втручання. В усіх пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями отримано гістологічне підтвердження R0 резекції. Всіх пацієнтів вели згідно з протоколом ERAS, який включав ранню мобілізацію та раннє годування після активізації перистальтики. Дренажі видаляли на 2-3-ю добу, після УЗ-контролю. Поопераційний період перебігав без значних ускладнень у всіх 33 хворих, у 4

хворих виникли незначні ускладнення — сероми поопераційної рани (1-2 ст.) за Клав'єном. Помірно виражений больовий синдром спостерігали в 5 (21,2%) хворих, що вимагало введення анальгетиків на 1-2-у поопераційну добу. В однієї пацієнтки спостерігали інтраабдомінальне рідинне скупчення, що не вимагало інтервенції. Загальна морбідність склала 18,1%, середня тривалість поопераційного періоду — $7,7 \pm 4,4$ доби.

ВИСНОВКИ

1. Виконання резекцій печінки лапароскопічним доступом дозволяє отримати задовільні

результати за показниками морбідності, тривалості поопераційного перебування в стаціонарі та рівнем R0 резекцій в онкологічних пацієнтів.

2. Оптимальними для лапароскопії є солітарні ураження розмірами до 10 см, що не інвазують у магістральні портальні або кавальні структури.

3. Наявність попередніх втручань на органах черевної порожнини не є абсолютним протипоказанням до лапароскопічного доступу для виконання резекцій печінки.

Дата надходження до редакції 17.10.2018 р.

О.Ю. Іоффе, М.С. Кривопустов, Ю.П. Цюра, О.П. Стеценко, Т.В. Тарасюк

ДВОЕТАПНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СУПЕРОЖИРІННЯМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Актуальність і медико-соціальна значущість проблеми ожиріння є вкрай високими. Міжнародна федерація хірургії ожиріння та метаболічних розладів особливу увагу з огляду на відомі ризики для здоров'я пацієнта приділяє проблемі морбідного ожиріння (МО) з індексом маси тіла (ІМТ) >40 кг/м², окремо виділяючи супероожиріння (ІМТ >50 кг/м²). Недостатня ефективність консервативних методів лікування цих хворих обумовлює необхідність впровадження в клінічну практику бариатричних операцій. Натомість ці хворі нерідко мають високий операційно-анестезіологічний ризик, що ускладнює або унеможливляє проведення цих оперативних втручань. Отже, обґрунтованим є пошук і впровадження нових ефективних стратегій зменшення операційно-анестезіологічного ризику виконання бариатричної операції, а також удосконалення вибору її типу.

Мета — поліпшення результатів хірургічного лікування хворих із МО, а саме супероожиріння, шляхом застосування двоетапного лікування зі зменшенням операційно-анестезіологічного ризику та оптимізацією вибору типу бариатричної операції.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 97 пацієнтів із МО та операційно-анестезіологічним ризиком III-IV класу за шкалою American Society of Anaesthesiologists — ASA Physical Status Classification System 2014 року (ASA PS). Середні показники маси тіла та ІМТ становили 191,63 (95% ДІ 186,75-196,51) кг і 68,08 (95% ДІ 66,45-69,71) кг/м² відповідно. Була поширеною коморбідна патологія, зокрема, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу мали 70 (72,2%) пацієнтів. Серед хворих було 45 (46,4%) чоловіків і 52 (53,6%) жінки.

Лікування хворих проводили в 2 етапи. На першому етапі для основної групи (n=60) використовували встановлення внутрішньошлункового балона (ВШБ) терміном на 6 місяців, для контрольної групи (n=37) — консервативну терапію терміном на 6 місяців, яка включала діету, фізичну активність і

поведінкову терапію. На другому етапі хворим обох груп проводили хірургічне лікування. Тривалість спостереження для всіх пацієнтів складала на першому етапі 6 місяців, на другому — 12 місяців. Бариатричну операцію, тобто другий етап двоетапного лікування, виконано в 61 хворого.

Використовували такі методи дослідження: клінічні (анамнестичний, антропометрія з визначенням розрахункових показників, клінічне обстеження з консультацією відповідних фахівців), лабораторні (загальний аналіз крові, визначення рівнів глюкози в плазмі венозної крові натще, глікованого гемоглобіну — HbA1c, С-пептиду, біохімічні дослідження сироватки крові), інструментальні (вимірювання артеріального тиску, електрокардіографія, спірометрія, ультразвукові, рентгенологічні та ендоскопічні дослідження), оцінка операційно-анестезіологічного ризику за шкалою ASA PS, анкетування за допомогою опитувальника OWLQOL-17 для оцінки якості життя хворих із МО, статистичні методи для обробки отриманих результатів (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі лікування в хворих основної групи ІМТ у середньому знизився від 68,3 (95% ДІ 66,39-70,20) кг/м² до 58,19 (95% ДІ 56,33-60,04) кг/м² ($p<0,001$). Середній відсоток втрати надмірної маси тіла (%EWL) склав 22,46 (95% ДІ 20,93-24,0) %. У хворих контрольної групи застосування консервативних методів лікування не привело до статистично значущого зниження маси тіла та зазначених розрахункових показників. Виявлено зворотний значущий лінійний кореляційний зв'язок середньої сили між показниками класу операційно-анестезіологічного ризику та %EWL ($r=-0,551$; $p<0,01$).

Застосування на першому етапі лікування ВШБ привело до поліпшення функціонування кардіоваскулярної системи, органів дихання та вуглеводного обміну на тлі зниження операційно-анестезіологічного ризику з 3,28 (95% ДІ 3,17-3,40) до 2,15 (95% ДІ

2,06-2,24) ($p < 0,001$), на відміну від групи хворих, яким на першому етапі застосовували консервативну терапію.

За %EWL як показником ефективності лікування пацієнти основної та контрольної груп розподілились таким чином: %EWL < 20% або %EWL ≥ 20%. Встановлено, що застосування ВШБ дозволяє в 3 рази ($p < 0,001$) знизити ризик недосягнення %EWL ≥ 20 порівняно з використанням консервативних методів лікування, $BP = 0,33$ (95% ДІ 0,22-0,47).

Розроблено алгоритм диференційованого вибору типу бариатричної операції на підставі ефективності попереднього використання рестриктивної методики ВШБ і наявності/відсутності в пацієнта ЦД 2-го типу. Так, за досягнення %EWL ≥ 20% шляхом 6-місячного використання ВШБ перевага має надаватися рестриктивному типу бариатричної операції; за %EWL < 20% – комбінованому бариатричному втручанню; за наявності в пацієнта з МО ЦД 2-го типу незалежно від %EWL перевага має надаватися комбінованому бариатричному втручанню.

Згідно із запропонованим алгоритмом диференційованого вибору типу операції 51 (83,6%) хворому було проведено лапароскопічне шлункове шунтування (ЛШШ), 9 (14,8%) – лапароскопічне регульоване бандажування шлунка, 1 (1,6%) – лапароскопічну рукавну резекцію шлунка. Через 12 місяців після операції середній %EWL склав 55,27 (95% ДІ 53,32-57,23) %. Середній %EWL у хворих, яким було здійснено ЛШШ, склав 55,18 (95% ДІ 53,21-57,15) %.

Результати аналізу ефективності двоетапного лікування 61 хворого з МО, для яких на першому етапі використовували ВШБ протягом 6 місяців, а на другому – бариатричну операцію, вибір якої ґрунтувався на ефективності попереднього використання ВШБ і наявності/відсутності в пацієнта ЦД 2-го типу, засвідчили досягнення зниження

середнього ІМТ з 68,09 (95% ДІ 66,17-70,01) кг/м² до 38,53 (95% ДІ 37,39-39,67) кг/м² ($p < 0,001$). Важливо, що через 12 місяців після виконання бариатричної операції ІМТ > 50 кг/м² не було в жодного пацієнта. Крім того, в переважній кількості пацієнтів, а саме в 27 (44,3%) вираженість ожиріння знизилася до II ступеня за класифікацією ВООЗ. В одного (1,6%) пацієнта показник ІМТ став відповідати критеріям не ожиріння, а надмірної маси тіла.

Середній %EWL склав 65,28 (95% ДІ 63,58-66,98) %. Цілковита ремісія ЦД 2-го типу відбулася в 68,1% випадків. У цих хворих поліпшилася якість життя – середній показник загальної суми балів якості життя за даними опитувальника OWLQOL-17 збільшився з 23,53 (95% ДІ 22,86-24,20) бала до 64,92 (95% ДІ 63,45-66,38) бала ($p < 0,001$). Виявлено прямий лінійний кореляційний зв'язок середньої сили між показниками %EWL та загальною сумою балів якості життя хворих ($r = 0,64$; $p < 0,001$).

ВИСНОВКИ

Хворим із МО, а саме із суперожирінням, з операційно-анестезіологічним ризиком III-IV класів за шкалою ASA PS, наявністю коморбідних станів рекомендовано двоетапне лікування. На першому етапі – встановлення ВШБ терміном на 6 місяців з метою підготовки до виконання бариатричної операції. На другому етапі у виборі типу бариатричної операції слід враховувати ефективність попереднього 6-місячного використання ВШБ за показником %EWL і наявності/відсутності у пацієнта ЦД 2-го типу. За досягненні %EWL ≥ 20 % рекомендується рестриктивна бариатрична операція; за %EWL < 20% – комбінована бариатрична операція; за наявності в пацієнта ЦД 2-го типу незалежно від %EWL – комбінована бариатрична операція. Запропоноване двоетапне лікування виявилось ефективним у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього за показниками антропометрії та результатами оцінки якості життя хворих.

Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.

О.К. Слепов, М.В. Пономаренко, О.С. Скиба, О.В. Маркевич, О.Г. Шипот, І.І. Штанько

ДОСВІД ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ТА УРОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ДІТЕЙ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, Україна

Із кожним роком науковий прогрес робить можливим застосування мініінвазивних технологій у лікуванні пацієнтів із захворюваннями дедалі більшого спектру. Для маленьких пацієнтів на сьогоднішній день лапароскопія стає доброю альтернативою класичній відкритій хірургії.

Мета — проаналізувати результати застосування лапароскопії в лікуванні дітей із різноманітною вродженою хірургічною та урологічною патологією.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

У відділенні хірургічної корекції природжених вад розвитку в дітей ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за період 2016-2018 рр. прооперовано 223 дитини з вродженою хірургічною й урологічною патологією, середній вік яких становив 2,6 року, з використанням лапароскопічної техніки, середній термін перебування в стаціонарі — 0,6 доби. Використано загальні клінічні, ультразвуковий, рентгенологічні (мікційна цистографія, внутрішньовенна екскреторна урографія) методи, магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію з внутрішньовенним підсиленням і статистичний методи дослідження.

Оперативні втручання проведено з використанням 3-мм і 5-мм лапароскопічної техніки (Karl Storz, Olympus), в умовах загальної анестезії, з інтубацією трахеї в поєднанні з внутрішньовенним введенням медикаментозних засобів (пропофол, сібазон, фентаніл, дитилін).

РЕЗУЛЬТАТИ

Хірургічну патологію була представлено такими нозологіями.

Пахові грижі — 77, із них однобічні — 63, двобічні — 14. Усім пацієнтам виконано черезшкірне ушивання внутрішнього пахового кільця під лапароскопічним контролем (методом PIRS). Середня

тривалість оперативного втручання складала 20-40 хвилин.

Параоваріальна кіста яєчника — 1. Лапароскопічно видалено кісту яєчника з перев'язуванням і пересіченням судинної ніжки. Тривалість оперативного втручання — 45 хвилин.

Дермоїдна кіста яєчника — 1. Виконано лапароскопічне видалення дермоїдної кісти із залишками переродженої тканини яєчника. Тривалість оперативного втручання — 50 хвилин.

Кіста селезінки — 1. Проведено лапароскопічну енуклеацію кісти селезінки. Гемостаз у ході операції забезпечено використанням моно- та біполярної коагуляції та гемостатика Surgicel (у ложі кісти селезінки); дренаж видалено на першу добу після втручання, тривалість оперативного втручання — 120 хвилин.

Інтраопераційних і поопераційних ускладнень не було.

Урологічну патологію було представлено такими нозологіями.

Гідроцеле — 1. Виконано черезшкірне ушивання внутрішнього пахового кільця методом PIRS, з наступною пункцією та евакуацією вмісту гідроцеле. Тривалість оперативного втручання — 35 хвилин.

Крипторхізм абдомінальної форми — 20, із них однобічний — 15, двобічний — 5. Лапароскопічно виконано максимальну мобілізацію сім'яного канатика із судинами з подальшою орхопексією через додатковий розтин на калитці. Тривалість оперативного втручання — 50-110 хвилин.

Пухлина яєчка — 2. Виконано орхофунікулектомію. Лапароскопія в даному випадку була діагностичною та виконувалась з метою пошуку абдомінальної форми зародка яєчка. За його відсутності через розтин у паховій ділянці проводили ревізію

пахового каналу з видаленням рудиментів яєчка. Тривалість оперативного втручання – 60 хвилин.

Варикоцеле – 62. Лапароскопічно виконано виділення, перев'язування та пересічення лівої яєчкової вени. Тривалість оперативного втручання – 20-30 хвилин.

Мультикістозна нирка – 5, термінальний гідронефроз – 4, вторинно зморщена афункціонуюча нирка – 5. Виконано лапароскопічну нефректомію. Дренування заочеревинного простору не проводили. Тривалість оперативного втручання – 40-120 хвилин.

Термінальний уретерогідронефроз верхнього сегмента правої подвоєної нирки з ектопією устя сечоводу в статеві органи – 2, термінальний рефлюксуючий мегауретер – 3, термінальний обструктивний мегауретер – 4. Виконано лапароскопічну гемінефректомію. Дренаж із заочеревинного простору видалено на 1-2-гу добу після операції. Ділянку резекції нирки герметизовано гемостатичним матеріалом Surgicel. Тривалість оперативного втручання – 80-180 хвилин.

Кіста нирки розмірами понад 6 см – 3. Виконано лапароскопічне видалення кісти нирки з використанням моно- та біполярної коагуляції та гемостатику Surgicel. Дренаж із черевної порожнини видалено на 1-шу добу після операції. Тривалість оперативного втручання – 60-80 хвилин.

Гідронефроз – 27. Виконано лапароскопічну пластику пієлоуретрального сегмента. Дренування порожнистої системи нирки проводили мисковим стентом (у 23 випадках) або стентом-пієлостомою (у 4 випадках). Стент було видалено на 30-40-ту добу після оперативного втручання, пієлостому – на 14-ту добу. Дренування черевної порожнини

виконували в усіх випадках. Тривалість оперативного втручання – 90-180 хвилин. В одному випадку виник рецидив гідронефрозу на 3-тю добу після операції. З метою розвантаження нирки було встановлено пункційну нефростому. Через 2 місяці було проведено відкриту пластику пієлоуретрального сегмента. В іншому випадку виникла обструкція мискового стента, також було встановлено пункційну нефростому.

Рефлюксуючий мегауретер верхнього сегмента нирки з ектопією устя сечоводу в шийку сечового міхура – 2, повторна реімплантація сечоводу в сечовий міхур після невдалої інтравезикальної пластики – 1, обструктивний мегауретер – 1, рефлюксуючий мегауретер – 1. Виконано пластику уретровезикального сегмента сечоводу за методом Lich Gregore. З метою дренування сечоводу встановлювали стент. У сечовий міхур додатково проводили сечовий катетер. Тривалість оперативного втручання – 180-240 хвилин.

Поопераційних ускладнень, крім 2 випадків лапароскопічної пластики пієлоуретрального сегмента, після лікування гідронефрозу, не було.

Середній термін перебування дітей у стаціонарі склав 0,6 доби, що значно менше, ніж після аналогічних класичних відкритих операцій.

ВИСНОВКИ

Проведення лапароскопічних операцій з мінімальною травматизацією пацієнтів забезпечує гладкий поопераційний перебіг, ранню дитячу активність, зменшення потреби в медикаментозних засобах, скорочення термінів стаціонарного лікування та, найважливіше, дає добрі функціональні та косметичні результати.

Дата надходження до редакції 18.10.2018 р.

П.Б. Лысунец, В.Ю. Шевченко, Г.В. Задорожный, Н.Н. Нестеренко, И.В. Ткачук, Н.В. Чернокнижная

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ПРОТИВОРЕФЛЮКСНЫХ ОПЕРАЦИЙ (клинические случаи)

Днепровское коммунальное учреждение "Днепровская клиническая больница № 11" Днепровского городского совета, г. Днепр

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение миниинвазивных технологий привело к практически тотальному замещению оперативных вмешательств, выполняемых на органах брюшной полости путем традиционного доступа, на лапароскопические. Это явилось причиной появления новых, специфических для этого вида вмешательств осложнений, которые могут быть связаны с необходимостью выполнения большого объема операций через минимальные доступы-проколы, под контролем видеокамеры, а не прямой визуализации, в замкнутом пространстве брюшной полости, заполненной углекислым газом, применением высокоэнергетических инструментов (электро-нож, коагуляция, ультразвуковой скальпель), а также применением протезов брюшной стенки.

Цель — проанализировать причины возникновения, особенности диагностики и лечения интраоперационных, ближайших и отдаленных осложнений антирефлюксных операций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2005 г. по октябрь 2018 г. в специализированном лапароскопическом лечебно-диагностическом центре антирефлюксные операции выполнены 1191 пациенту. Из них 1178 пациентов оперированы по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы ПОД), 11 — ахалазии кардии, 1 — ГЕРБ без установленной грыжи ПОД.

Фундопликацию выполняли в различных модификациях: Ниссен-Розетти — у 72 пациентов (6,0%); Тупе — у 45 пациентов (3,7%); Дор — у 7 пациентов (0,5%); Ниссен — у 1066 пациентов (89,5%); проксимальная резекция желудка с формированием антирефлюксной манжетки выполнена у 1 пациента (0,08%). У 98 пациентов крурорафия сочеталась с аллопластикой (8,2%). Для выделения ножек диафрагмы, пищевода, дна желудка в 811 (68,1%) операциях применяли ультразвуковой диссектор

"Harmonik". У 610 пациентов крурорафия выполнена с помощью лапароскопического аппарата ручного шва "Endostich".

Повторные реконструктивные операции по поводу различных отдаленных осложнений антирефлюксных операций выполнены у 26 пациентов. Все эти пациенты оперированы лапароскопическим доступом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Осложнения отмечены у 156 больных, что составило 12,2%. Условно их можно разделить на 4 группы:

1. Интраоперационные осложнения. Развиваются и устраняются в ходе операции, носят ятрогенный характер. Такие осложнения возникли у 64 пациентов (5,5%). К ним относятся: повреждения пищевода у 2 пациентов, повреждение селезенки — у 3, повреждение печени — у 21, повреждение плевры с развитием карбокси-перитонеума — у 36. Все осложнения диагностированы во время операции. В 2 случаях для их устранения пришлось прибегнуть к конверсии, остальные устранены в ходе лапароскопической операции. При травме пищевода выполнено его ушивание. В одном случае (на этапах освоения метода) из лапаротомного доступа, в другом — лапароскопического.
2. Ранние послеоперационные осложнения. Развиваются в ближайшие после операции часы, до выписки больного из стационара, как правило, требуют повторных вмешательств для их устранения или спасения жизни пациента. Развились у 18 больных (1,6%). Среди них: внутрибрюшные кровотечения и гематомы — у 10 пациентов, перфорация пищевода — у 5, электротравма сигмовидной кишки с перфорацией — у 1, абсцесс брюшной полости — у 1, несостоятельность швов пищевода — у 2 пациентов. Для устранения этого вида осложнений к конверсии пришлось прибегнуть в 1 случае. Остальные устранены путем релапароскопии.

3. Поздние послеоперационные осложнения характеризуются рецидивом ГЕРБ либо дисфагии, причем с более “жесткой” симптоматикой, заставляющей пациента решиться на повторную операцию для ее устранения. В данном исследовании 26 пациентов перенесли повторные операции в связи со следующими осложнениями: слипедж-синдром — 2 случая, рецидив грыжи ПОД с пролапсом фундопликационной манжетки в средостение — 7, соскальзывание манжетки или ее низкое наложение с возникновением деформации желудка по типу “песочных часов” — 7, отсутствие фундопликационной манжетки с рецидивом ГЕРБ — 2, неустраненная грыжа ПОД с фиксацией желудка к ножкам диафрагмы — 1, ахалазия кардии — 4, рубцовое сужение в хиатальном отверстии — 2 случая. Все операции выполнены лапароскопическим доступом.
4. Функциональные расстройства выявлены у 46 пациентов (3,8%) и были обусловлены особенностями физиологических изменений, возникающих в результате проведения операции. Среди них: длительная, более 7 дней дисфагия — у 43 пациентов, формирование безоара

пищевода — у 1, вынужденный аборт — у 1, функциональные нарушения, обусловленные несанкционированной ваготомией, — у 1 пациента. Эти нарушения чаще всего требуют медикаментозной коррекции под наблюдением гастроэнтеролога.

Все пациенты после выполненных антирефлюксных операций, а также операций в связи с осложнениями, живы и отмечают полное исчезновение симптомов ГЕРБ.

ВЫВОДЫ

Лапароскопическая антирефлюксная операция является высокоэффективным, миниинвазивным и единственным методом лечения пациентов с ГЕРБ, ассоциированной с грыжей ПОД, и характеризуется низкими частотой опасных для жизни осложнений и летальностью.

Большинство осложнений, возникающих при выполнении операции, может быть устранено путем повторных лапароскопических вмешательств.

Дата надходження до редакції 18.10.2018 р.

Ю.Б. Яценко¹, О.Г. Буряк², І.Е. Заболотна¹

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕГРОВАНИХ СИСТЕМ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, м. Київ, Україна

² Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, м. Чернівці, Україна

Розвиток новітніх технологій в інтенсивній терапії, модернізація методологічних і тактичних підходів до лікування хворих у критичних станах разом з удосконаленням медичної техніки дозволили зменшити летальність, але постає проблема впровадження в клінічну практику процесу прогнозування, що дає можливість об'єктивного вибору лікувальної тактики, оцінки ефективності та економічного обґрунтування доцільності того або іншого методу терапії, а також підвищує надійність планування ресурсів охорони здоров'я. Оцінка тяжкості стану пацієнта залишається недосконалою попри понад дванадцятирічну історію існування спеціальних інтегральних шкал.

Мета — оцінити тяжкість стану, агресивність та інвазійність лікування, а також передбачуваний ризик смерті в новонароджених у критичному стані з дихальними розладами.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено серед 84 доношених новонароджених із дихальним дистресом на тлі різної неонатальної патології. Інвазійність та агресивність лікування оцінювали за шкалою NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring). Тяжкість стану новонароджених оцінювали за шкалою Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP II and SNAPPE II) із наступним обчисленням передбачуваного ризику розвитку летального результату. Адаптаційні можливості новонародженого оцінювали за допомогою шкали Апгар на першій і п'ятій хвилині після народження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням статистичної програми Statistica v5.5A.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами оцінки стану новонароджених на момент госпіталізації до відділення інтенсивної терапії за шкалою SNAP II and SNAPPE II середній показник склав $21,4 \pm 2,55$ бала, що відповідає передбачуваний летальності 3,8%. За результатами оцінки за шкалою NTISS (середній показник склав $22,4 \pm 0,2$ бала) новонароджені групи спостереження були в стані III класу тяжкості та агресивності лікування. Встановлено кореляційний зв'язок між показником передбачуваної летальності новонароджених (кількість балів за шкалою SNAP II and SNAPPE II) і насиченням киснем суміші, яку вдихує дитина ($r=0,751$; $p<0,001$), що підтверджує несприятливий вплив надмірних концентрацій кисню. Також встановлено негативний кореляційний зв'язок між показником передбачуваної летальності новонароджених і кисневим статусом ($r=-0,520$; $p=0,005$) за показником оксигенації капілярної крові. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між показниками агресивності та інвазійності лікування в новонароджених групи спостереження та характеристиками їх стану за шкалою Апгар на 1-й ($r=-0,800$; $p<0,001$) і 5-й хвилинах ($r=-0,750$; $p<0,001$).

ВИСНОВКИ

Під час інтенсивної терапії новонародженим із тяжкою дихальною недостатністю слід уникати застосування надмірних концентрацій кисню. У неонатальній практиці доцільно застосовувати стандартизовані шкали оцінки тяжкості стану з метою прогнозування результатів лікування. Об'єктивна оцінка тяжкості стану є необхідним інструментом для прийняття рішення про тактику ведення хворого, адекватність наданої терапії та якість наданої медичної допомоги.

Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.

О.Г. Буряк¹, Ю.Б. Яценко²

СИНДРОМ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ. КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЛЕГЕНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ

¹ Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, м. Чернівці, Україна

² Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Синдром гострого пошкодження легень — початкова стадія гострого респіраторного дистрес-синдрому — досить актуальна проблема в практиці відділень інтенсивної терапії новонароджених. Сьогодні є значний прогрес у визначенні факторів ризику та патогенезу розвитку синдрому гострого пошкодження легень, але, на жаль, не існує єдиної оцінки діагностичних критеріїв. Тому документація справжніх випадків гострого респіраторного дистрес-синдрому є різномірною, що обумовлено поліетіологічністю природи синдрому та наявністю різних клінічних його стадій.

Мета — дослідити зміни легеневого гомеостазу в новонароджених у критичних станах і визначити критерії гострого пошкодження легень.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено серед 98 немовлят із синдромом дихальних розладів на тлі різної неонатальної патології, які лікувались у відділенні інтенсивної терапії та реанімації новонароджених обласної дитячої клінічної лікарні № 1 м. Чернівці. Критеріями включення дітей до груп спостереження були: 1) маса тіла на час народження більша, ніж 2500 г та/або гестаційний вік дитини, більший за 37 тижнів; 2) клінічні, рентгенологічні та лабораторні ознаки респіраторного дистресу; 3) потреба лікувати дихальну недостатність із використанням штучної вентиляції легень у «жорстких» режимах; 4) відсутність вроджених вад розвитку. До основної групи спостереження увійшли 73 новонароджені дитини з тяжкою гіпоксемією, серед них 62 дитини з гострим пошкодженням легень (ГПЛ) та 11 із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС). Групою контролю стали 15 новонароджених, які на час обстеження соматично та неврологічно були в задовільному стані.

Досліджували легеневі експірати. Конденсат видихуваного повітря (КВП) у новонароджених

основної групи, які були на керованій механічній вентиляції легень, збирали з дихального контуру апарата штучної вентиляції легень на видиху. Серед контрольної групи дітей легеневі експірати збирали за методом Г.І. Сидоренко та співавт. (1978). У КВП вивчали сумарний вміст метаболітів оксиду азоту (нітрат-аніон — NO-3 і нітрит-аніон — NO-2) методом фотометрії, використовуючи реактив Грейса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Чутливим показником порушення легеневої ендотеліальної фізіології за ГПЛ є оксид азоту, вміст метаболітів якого підвищується з розвитком синдрому. Підвищення в легеновому експіраті вмісту метаболітів NO понад 2 мкмоль/л є діагностичним маркером синдрому ГПЛ, а перевищення рівня метаболітів NO понад 4 мкмоль/л свідчить про реалізацію ГРДС. Варіативність рівня метаболітів NO в конденсаті видихуваного повітря можна використовувати для діагностики стадій розвитку ГРДС і моніторингу перебігу даного синдрому. Специфічність даного тесту — 83,3%; чутливість — 80%. Позитивна передбачувана цінність проведення дослідження вмісту метаболітів NO в легеновому експіраті для діагностики гострого пошкодження легень становить 83%, а негативна — 80%.

Із розвитком синдрому ГПЛ відбувається колагенолітичний лізис білків базальних мембран на рівні бронхо-альвеолярного простору та окисна їх модифікація. Дослідження в легенових експіратах інтенсивності окисної модифікації білків за показниками вмісту динітрофенілгідразонів є досить специфічним (85,7%) і чутливим (80%) діагностичним тестом у діагностиці розвитку гострого пошкодження легень у новонароджених за умов діагностичної межі рівня нейтральних динітрофенілгідразонів у конденсаті видихуваного повітря понад 2 ммоль/г білка.

Після реалізації ГПЛ у ГРДС поглиблюється дисбаланс у системі фібринолітичної активності внаслідок збільшення сумарного фібринолізу за рахунок неферментативного поряд із підвищенням колагенолітичної активності легеневого експірату. Дослідження констеляції даних протеїназ-но-антипротеїназних показників (діагностична межа лізису азоколу 0,46 мкмоль/мл за годину та сумарної фібринолітичної активності азофібрину 0,7 мкмоль/мл за годину) є досить чутливими (50%) і специфічними (92%) діагностичними тестами реалізації в новонароджених гострого пошкодження легень у гострий респіраторний дистрес-синдром. Позитивна передбачувана цінність даного тесту становить 90%, негативна — 50%.

ВИСНОВКИ

З огляду на неінвазійність способу дослідження в конденсаті видихуваного повітря показників порушень легеневого гомеостазу в новонароджених із синдромом неспецифічного ураження легень оцінку динамічних змін вищенаведених біомаркерів у легневих експіратах у новонароджених у критичних станах можна рекомендувати як пріоритетний напрямок діагностичного моніторингу даної групи дітей. Крім того, неінвазійністю отримання конденсату видихуваного повітря в новонароджених обумовлено також перевагу даного способу діагностики над методиками дослідження аналогічних порушень гомеостазу в крові, кількість якої для забирання в новонароджених обмежено.

Дата надходження до редакції 17.10.2018 р.

О.Г. Буряк

АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ЯК МАРКЕР ПАРЕНХІМАТОЗНОЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В НОВОНАРОДЖЕНИХ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України,
м. Чернівці, Україна

ВСТУП

Дослідження патогенезу розвитку дихальної недостатності показують, що і хворих у критичних станах серед факторів ризику її виникнення слід виділити саме окислювальний стрес, наслідком якого є посилення процесів перекисного окислення ліпідів.

Мета дослідження — вивчити діагностичну цінність показників ліпопероксидації в діагностиці паренхіматозної дихальної недостатності (ДН) в новонароджених у критичних станах.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 84 новонароджених із дихальним дистресом. Залежно від характеру дихальної недостатності (центрального або легеневого походження) сформовано дві групи. Першу групу склали 50 новонароджених, які були у вкрай тяжкому стані, що проявлялося насамперед тяжкою гіпоксемією на тлі кисневої резистентності та наявністю рентгенологічно підтвердженого гострого ушкодження легень. До другої групи увійшли 34 новонароджених із дихальною недостатністю на тлі тяжкої асфіксії на момент народження без рентгенологічних ознак паренхіматозного пошкодження. Для вивчення процесів ліпопероксидації в легенях досліджували конденсат повітря, що видихається (КПВ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження показало, що в новонароджених у критичних станах із розвитком дихальної недостатності (ДН) паренхіматозного походження відбувається активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у легенях. Це підтверджується результатами вивчення вмісту малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югат (ДК), рівень яких у КПВ новонароджених I групи був вірогідно вищим за такий у новонароджених, які склали II групу (МА: $1,29 \pm 0,06$ нмоль/мг білка проти $1,02 \pm 0,05$ нмоль/мг білка, $p < 0,01$; ДК: $4,47 \pm 0,46$ нмоль/мг білка проти $3,01 \pm 0,36$ нмоль/мг білка, $p < 0,05$).

Результати ROC-аналізу продемонстрували високу інформаційну та діагностичну цінність визначення рівнів МА і ДК у КПВ для діагностики ДН легеневого походження (МА: площа під ROC-кривою (AUC) — $0,900 \pm 0,03$; 95% ДІ 0,804-0,959; $p < 0,0001$; ДК: AUC — $0,889 \pm 0,04$; 95% ДІ 0,771-0,959; $p < 0,0001$).

ВИСНОВОК

Визначення інтенсивності ПОЛ за ДН дозволяє отримати повнішу діагностичну характеристику синдрому, а дослідження показників, що характеризують порушення гомеостазу новонародженого, дозволяє діагностувати синдром гострого ушкодження легень на початкових стадіях його розвитку.

Дата надходження до редакції 17.10.2018 р.

V.A. Gandzyuk

DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ADVANCED POSITION MANAGEMENT SYSTEM OF THE FUNCTIONAL APPROACH AND THE RESULTS OF EXPERT EVALUATION

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

INTRODUCTION

The issue of consolidating the quality management systems of medical institutions into an integrated management system, which acts as a mechanism for improving the activities of the Clinical Hospital, is an urgent issue, which allows solving sustainable development issues, taking into account the requirements of all interested parties.

Purpose of the study: To conduct an analysis of the self-assessment of the organization / institution / enterprise during the period of its structural and functional restructuring and preparation for certification in accordance with the standards of State standard of Ukraine ISO 9001: 2009.

Object and methods of research: when conducting the study, we conducted a content analysis of the content components that form the basis of the concept of "organizational self-esteem". In carrying out the research, we used the method of a two-way peer review focused on two target groups of participants: "managers" and "employees" who have competent information about the state of the management system in the organization.

The self-assessment of the management system was conducted three times in 2008, 2012 and 2016. A total of 488 protocols were completed (127 in the first and second stages and 234 in the third stage of the study).

RESULTS OF THE RESEARCH AND THEIR DISCUSSION

In comparison with 2008, based on the data of self-assessment according to the method of FMOM, the overall management assessment increased by 64.55% ($p < 0.001$) and rose to a higher IV level of maturity management. This means that continuous improvement of the quality of management is carried out in a large number of areas. The institution crossed to the 80-point limit (TME medical facility in 2012 was 77.6 ± 0.81 points, in 2008 - 51.2 ± 1.68 bulles), which corresponds to the reference management system.

CONCLUSION

In the course of the analysis, we have established that the communication profile shows that in 2008, according to all criteria, the estimates were lower than the maximum possible level (20 points). The categories of organization and motivation received the lowest marks, respectively 8.35 and 7.6 points. Consequently, further management plans for improving the management system were aimed, first of all, at these two areas of improvement.

Key words: self-esteem, quality management system, communication profile, TME, quality of medical care.

Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.

V.A. Gandzyuk

SELF-MANAGEMENT OF MULTIDISCIPLINARY MEDICAL PREVENTIVE HEALTH INSTITUTION FOR FUNCTIONAL METHOD

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

INTRODUCTION

The principle of participation of medical personnel in ensuring the quality of medical care for patients is one of the most important principles of the concept of "General Quality Management".

The study of the attitude of doctors to various aspects of medical care can assess the level of satisfaction with their activities, motivation to provide quality medical services, and establish the need to raise the level of awareness of physicians about all the spectrum of activities of the health care institution in which they operate.

Purpose of the study: To study the attitude of medical personnel (doctors) of a multi-disciplinary health care institution certified in accordance with the standards of DSTU ISO 9001: 2009, to the system of management of medical prophylaxis, from the position of persons directly involved in this process.

Object and methods of research: The self-assessment of the management system for medical prophylaxis was conducted in a multi-occupational health care facility - the clinic of the State Institution of Science "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" State Administration Department. For the self-assessment of the system for managing the prevention of a medical institution, we have developed an authoritative questionnaire "The protocol of evaluation of the management system for medical prophylaxis of the State Institution of Science "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" State Administration Department".

The basis for the development of this tool is the functional method (management assessment model) of

the Management Functional Assessment Model, Maslov D., Watson P., Chilishi N. It has already been tested for the assessment of the management system of medical institutions, in particular for assessing the overall management system of the health care institution.

RESULTS OF THE RESEARCH AND THEIR DISCUSSION

The survey involves doctors who are directly involved in the provision of prophylactic medical services at different levels of their provision. 24 doctors of the Center of primary health care and 23 doctors of the clinic consultative and diagnostic center became the respondents, 44 of them had a higher doctoral category, the first – 2, and the second – 1 physician.

The overall assessment of the management system for medical prophylaxis in 2018 – 73.0 ± 0.07 ($M \pm m$) points and corresponded to level VI of the management of the institution.

CONCLUSION

In the structure of maturity levels of management of a functional model, this degree corresponds to the following characteristics: "Continuous improvement of management quality is carried out in more areas, it is necessary to maintain the dynamics of improvements and start transforming the remaining problem areas using innovative improvement strategies".

Key words: quality of preventive medical services, medical care, planning, organization, motivation, coordination, control

Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.