

Сучасні медичні технології



№ 2(57), квітень – червень 2023 р.

<https://zmapo-journal.com>

Науково-практичний журнал
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

ISSN (print): 2072-9367

Заснований у 2008 році. Виходить один раз на 3 місяці
Свідоцтво про реєстрацію KB № 14053-3024P від 19.05.2008 р.

Атестований як наукове фахове видання України категорії «Б»,
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
доктора філософії, доктора та кандидата наук.

Галузі знань – охорона здоров'я (22)

Спеціальності: медицина – 222; технології медичної діагностики
та лікування – 224; педіатрія – 228; громадське здоров'я – 229
(наказ МОН України № 157 від 09.02.2021 р.)

Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних:
Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
CrossRef, Index Copernicus (Poland).

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної
бібліотеки імені В. І. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.

Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,
протокол № 2 від 23.05.2023 р. Підписано до друку 30.05.2023 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко

Технічний редактор Ю. В. Полупан

Дизайн і верстка О. О. Улітенко

Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035



journals.zsmu@gmail.com



<https://zmapo-journal.com>

Головний редактор – О. С. Никоненко (Запоріжжя)

Заступник головного редактора – О. В. Ганчева (Запоріжжя)

Відповідальний секретар – М. А. Кубрак (Запоріжжя)

Редакційна колегія

А. В. Абрамов (Запоріжжя)

О. Є. Алипова (Запоріжжя)

Я. С. Березницький (Дніпро)

Л. С. Білянський (Київ)

В. В. Бойко (Харків)

С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)

Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)

М. Л. Головаха (Запоріжжя)

С. В. Горбачова (Запоріжжя)

І. І. Гук (Відень, Австрія)

Е. Ю. Дорошенко (Запоріжжя)

Н. Г. Завгородня (Запоріжжя)

С. М. Завгородній (Запоріжжя)

Марек Зентек (Вроцлав)

А. Г. Каплаушенко (Запоріжжя)

О. О. Ковальов (Запоріжжя)

І. І. Кополовець (Кошице, Словаччина)

Л. І. Кучеренко (Запоріжжя)

А. С. Лаврик (Київ)

В. В. Лазоришинець (Київ)

Г. О. Леженко (Запоріжжя)

О. Є. Лоскутов (Дніпро)

Н. С. Луценко (Запоріжжя)

Жауме Масія (Барселона, Іспанія)

Альмантас Малецкас (Каунас, Литва)

М. М. Милиця (Запоріжжя)

Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)

О. М. Міщенко (Запоріжжя)

С. М. Недельська (Запоріжжя)

Л. С. Овчаренко (Запоріжжя)

В. М. Одинцова (Запоріжжя)

О. Б. Оспанов (Астана, Казахстан)

К. Є. Румянцев (Ужгород)

Д. Ю. Рязанов (Запоріжжя)

Іштван Такач (Мішкольц, Угорщина)

С. І. Тертишний (Запоріжжя)

С. М. Фуркало (Київ)

С. Д. Шаповал (Запоріжжя)

В. Г. Яreshko (Запоріжжя)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)
обмеженим накладом. Свідоцтво про внесення до Державного реєстру KB № 14053-3024P від 19.05.2008 р.
Формат 60x84/8. ☺ Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Замовлення № 9721

Modern Medical Technology


No. 2 April – June 2023

Scientific and Practical Journal. ISSN (print): 2072-9367

Modern Medical Technology (established in 2008) is the official journal of ZSMPHU and is published 4 times a year

The journal main purpose is to disseminate information about the results of scientific research that contains innovative ideas among doctors, researchers, medical professionals and teachers. By supporting and continuously deepening the knowledge and practical skills of specialists in the field of medicine, the journal promotes the quality of the provision of medical care and the preservation of the health of all age groups

Submit papers are peer-reviewed. Modern Medical Technology uses Double-Blind Peer Review

The journal is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license 

Modern Medical Technology adheres to open access policy. All articles are placed indefinitely immediately after the issue of the number. Full text access in real time to scientific articles of the journal is presented on the official website <https://zmapo-journal.com>

Indexing: Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), CrossRef, Index Copernicus (Poland).

Journal's repository storage and presentation in the portal "Scientific Periodicals of Ukraine" by the Vernadsky National Library of Ukraine

Editorial office: Maiakovskiy Avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

E-mail: journals.zsmu@gmail.com

Editor-in-Chief

O. S. Nykonenko
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

O. V. Hancheva
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary

M. A. Kubrak
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Alypova (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ya. S. Bereznytskyi (Dnipro, Ukraine)
L. S. Bilianskyi (Kyiv, Ukraine)
V. V. Boiko (Kharkiv, Ukraine)
E. Yu. Doroshenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Furkalo (Kyiv, Ukraine)
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. V. Horbachova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Huk (Vienna, Austria)
A. H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Kopolovets (Kosice, Slovakia)
O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. I. Kucherenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. S. Lavryk (Kyiv, Ukraine)
V. V. Lazoryshynets (Kyiv, Ukraine)
H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Loskutov (Dnipro, Ukraine)
N. S. Lutsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Almantas Maleckas (Kaunas, Lithuania)
Jaume Masià (Barcelona, Spain)
O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. M. Mylytsia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. B. Ospanov (Astana, Kazakhstan)
L. S. Ovcharenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
D. Yu. Riazanov (Zaporizhzhia, Ukraine)
K. Ye. Rumiantsev (Uzhhorod, Ukraine)
S. D. Shapoval (Zaporizhzhia, Ukraine)
István Takach (Miskolc, Hungary)
S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. H. Yareshko (Zaporizhzhia, Ukraine)
N. H. Zavorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Zavorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)

Оригінальні дослідження

- 5** Результати проведення ортотопічної трансплантації серця за бікавальною методикою
Тодуров Б. М., Ковтун Г. І., Лоскутов О. А., Маруняк С. Р., Лоскутов Д. О., Мельник А. Ю.
- 12** Патогенетичні особливості гормонального профілю у щурів, що зазнали restraint-стресу різної тривалості
Романова К. Б., Ганчева О. В., Колесник Ю. М.
- 16** Результати хірургічного лікування хворих із розривом аневризми передньої сполучної артерії
Шкіль І. О.
- 23** Мініінвазивні технології в лікуванні пацієнтів із гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю
Іванцов П. В., Ліссов О. І., Переш Є. Є.
- 27** Радіочастотна абляція як метод вибору лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок
Атаманюк О. Ю., Скрипко В. Д., Атаманюк В. М.
- 34** Характер змін ендокринних та імунних факторів на початковому етапі формування хронічних ран
Павлов С. Б., Тамм Т. І., Комісова Т. Є., Бабенко Н. М., Кумечко М. В., Літвінова О. Б.

Клінічні випадки

- 40** Клінічний випадок тонко-тонкокишкової інвагінації, зумовлений метастазом меланоми
Завгородній С. М., Кубрак М. А., Данилюк М. Б., Бульба П. О.
- 45** Випадок ефективного комплексного лікування некротичного ентероколіту в новонародженій дитині
Курочкін М. Ю., Давидова А. Г., Денисенко І. Г., Крупінова О. М.
- 50** Особливості виявлення латентної туберкульозної інфекції та туберкульозу в дітей із родинного контакту в межах побуту (клінічний випадок)
Мирончук Ю. В., Пушнова О. О., Чернишова Л. І., Двізов О. В.

Огляд літератури

- 58** Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка та перспективи використання засобів біологічної терапії
Кошурба І. В., Гладких Ф. В., Чиж М. О.

Original research

- 5** The results of orthotopic heart transplantation using the bicaval technique
Todurov B. M., Kovtun H. I., Loskutov O. A., Maruniak S. R., Loskutov D. O., Melnyk A. Yu.
- 12** Pathogenetic characteristics of the hormonal profile in rats subjected to restraint stress of different duration
Romanova K. B., Hancheva O. V., Kolesnyk Yu. M.
- 16** Results of surgical treatment of patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms
Shkil I. O.
- 23** Mini-invasive technologies in the treatment of patients with acute adhesion small intestinal obstruction
Ivanchov P. V., Lissov O. I., Peresh Ye. Ye.
- 27** Radiofrequency ablation as a method of choice for the treatment of lower extremity varicose veins disease
Atamaniuk O. Yu., Skrypko V. D., Atamaniuk V. M.
- 34** The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of the formation of chronic wounds
Pavlov S. B., Tamm T. I., Komisova T. Ye., Babenko N. M., Kumechko M. V., Litvinova O. B.

Clinical cases

- 40** A clinical case of small intestinal intussusception caused by metastatic melanoma
Zavhorodnii S. M., Kubrak M. A., Danyliuk M. B., Bulba P. O.
- 45** A case of successful comprehensive treatment of necrotizing enterocolitis in a newborn child
Kurochkin M. Yu., Davydova A. H., Denysenko I. H., Krupinova O. M.
- 50** Features of detection of latent tuberculosis infection and tuberculosis in children from household contacts within a household (clinical case)
Myronchuk Yu. V., Pushnova O. O., Chernyshova L. I., Dvizov O. V.

Reviews of literature

- 58** Modern approaches to the treatment of peptic ulcer disease and prospects for the use of biological therapy
Koshurba I. V., Hladkykh F. V., Chyzh M. O.

Результати проведення ортотопічної трансплантації серця за бікавальною методикою

Б. М. Тодуров^{1,2,A,E,F}, Г. І. Ковтун^{1,A,E,F}, О. А. Лоскутов^{*2,A,D,E}, С. Р. Маруняк^{1,B,D},
Д. О. Лоскутов^{2,B,C,D}, А. Ю. Мельник^{1,C,D}

¹ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

трансплантація серця,
хронічна серцева
недостатність.

Key words:

heart transplantation, chronic
heart failure.

Надійшла до редакції /
Received: 04.05.2023

Після доопрацювання /
Revised: 18.05.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 22.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:

doclosk@gmail.com

Недостатність кровообігу, яка виникає на кінцевих етапах перебігу більшості захворювань серця, є ланкою процесу, що прогресує та супроводжується істотним зниженням якості життя, високою інвалідизацією та летальністю.

Трансплантація серця збільшує виживаність пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, підвищує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя хворих та дає змогу більшості з них повернутися до активної діяльності.

Мета роботи – аналіз результатів ортотопічної трансплантації серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що має прогресивний перебіг і не піддається лікуванню консервативним шляхом.

Матеріали та методи. Проаналізували клінічний перебіг трансплантацій серця у 55 пацієнтів. Серед реципієнтів було 46 (83,6 %) чоловіків і 9 (16,4 %) жінок. Середній вік становив $46,0 \pm 10,0$ року.

Результати. У результаті ретроспективного дослідження виявили, що госпітальна (рання) та однорічна (віддалена) виживаність у пацієнтів становила 92,7 % і 81,8 % відповідно.

Висновки. Трансплантація серця – найефективніший метод лікування термінальної серцевої недостатності. Якість життя пацієнтів, яким здійснили трансплантацію серця, значно покращується після операції та є провідним чинником розвитку цього методу.

Основні причини летальних випадків – гостра дисфункція трансплантата, реакції відторгнення та ішемічна хвороба трансплантованого серця. Проблеми, пов'язані з дисфункцією трансплантата серця та відторгненням у ранньому та віддаленому періоді, потребують продовження вивчення.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 5-11

The results of orthotopic heart transplantation using the bicaval technique

B. M. Todurov, H. I. Kovtun, O. A. Loskutov, S. R. Maruniak, D. O. Loskutov, A. Yu. Melnyk

Circulatory failure, which develops in the final stages of the course of the most heart diseases, is a link in the progressive process. This process is accompanied by a significant decrease in the quality of life, as well as high disability and mortality.

Heart transplantation increases the survival of patients with chronic heart failure, increases tolerance to physical exertion, improves the quality of life of patients and allows most of them to return to vigorous activity.

Aim. The work is devoted to the analysis of the results of orthotopic heart transplantation in patients with a progressive course of chronic heart failure that cannot be treated conservatively.

Materials and methods. We analyzed the clinical course of heart transplants in 55 patients. There were 46 (83.6 %) men and 9 (16.4 %) women among the recipients. The average age was 46.0 ± 10.0 years.

Results. The result of the conducted retrospective study revealed that in-hospital (early) and one-year (long-term) survival among patients in our study was 92.7 % and 81.8 %, respectively.

Conclusions. Heart transplantation is the most effective method of treatment for terminal heart failure. The quality of life of heart transplant patients improves significantly after surgery and is the main factor in the development of heart transplantation nowadays.

The main causes of death were acute graft dysfunction, rejection reactions, and coronary heart disease of the transplanted heart. Problems related to cardiac graft dysfunction and rejection in the early and long-term period still need to be definitively resolved.

Modern medical technology. 2023;(2):5-11

Недостатність кровообігу, яка виникає на кінцевих етапах перебігу більшості захворювань серця, є ланкою процесу, що прогресує та супроводжується істотним зниженням якості життя, високою інвалідизацією та летальністю [1]. Смертність хворих протягом одного року з клінічно вираженою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (III–IV ФК) сягає 29,0 % [2]. Єдиний радикальний метод лікування при серцевій недостатності, рефрактерній до консервативної терапії, – трансплантація серця (ТС).

Трансплантація серця збільшує виживаність пацієнтів із ХСН, підвищує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя хворих і дає змогу більшості з них повернутися до активної діяльності. За даними реєстру Міжнародного товариства серцево-легеневих трансплантологів (ISHLT), у світі здійснюють близько 5000 ТС на рік, а їхня загальна кількість з 1982 року перевищує 110 000 випадків [3].

Використання сучасних протоколів імуносупресивної терапії [3] дало змогу покращити прогноз життя пацієнтів після трансплантації. Так, річна виживаність після пересадки серця становить 85,0 %, середня тривалість життя – 10,7 року, а серед пацієнтів, які пережили перший рік після трансплантації, – 13,5 року [3,4].

Мета роботи

Аналіз результатів ортотопічної трансплантації серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що має прогресивний перебіг і не піддається лікуванню консервативним шляхом.

Матеріали і методи дослідження

Донори. Відповідно до загальноприйнятих критеріїв [5,6], у більшості випадків для ТС використовували серця донорів, молодших за 50 років, без серйозних травм грудної клітки чи відомого кардіологічного захворювання. Наявність вираженої нестабільності гемодинаміки з епізодами гіпотонії більше ніж 15 хв, високі дози катехоламінової підтримки, тяжкі порушення систолічної функції лівого шлуночка (ФВ <45,0 %), вроджені та набуті вади клапанів серця – абсолютні протипоказання до використання донорського органа. Крім того, виключали потенційних донорів із позитивними результатами тестів на ВІЛ, гепатити В і С, системними злоякісними новоутвореннями. Серед донорів переважали чоловіки (84,0 %), середній вік становив $38,0 \pm 11,0$ року, основна причина смерті – великий геморагічний інсульт (95,0 %) або тяжка черепно-мозкова травма без виражених пошкоджень грудної клітки (5,0 %).

Найважливіший фактор, що обмежує виконання ТС, – відсутність достатньої кількості донорських органів, тому до уваги брали донорів із розширеними критеріями: більш старшої вікової групи (старших за 50 років), з наявністю вираженої гіпертрофії міокарда (понад 1,4 см). Для виключення ураження коронарних артерій

усім потенційним донорам серця, старшим за 45 років, здійснили діагностичну коронарографію.

При визначенні пари «донор – реципієнт» враховували масу тіла, зокрема різницю між ними дещо більше ніж 30 % [7,8].

Реципієнти. Загалом до листа очікування ТС включали хворих із термінальною стадією ХСН, рефрактерною до оптимальної медикаментозної терапії.

Для формування листа очікування на трансплантацію серця на амбулаторному етапі обстежили 456 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю різних ступенів вираженості. Більшість пацієнтів (254 (55,7 %) особи) мали помірні прояви ХСН, отримували оптимальну медикаментозну терапію або мали імплантовані пристрої електроімпульсної терапії (CRT, CRT-D). У 43 (9,4 %) пацієнтів виявлено абсолютні протипоказання для виконання ТС.

Обрали 159 (34,9 %) пацієнтів (124 чоловіки (78,0 %), 35 жінок (22,0 %), середній вік – $43,0 \pm 12,0$ року), які госпіталізовані та додатково обстежені в стаціонарних умовах для уточнення показань і протипоказань до ТС. Серед них 50 хворих (31,5 %) страждали на ішемічну хворобу серця з ішемічною кардіоміопатією, 80 (50,3 %) мали дилатаційну кардіоміопатію, 11 (6,9 %) – неревматичні вади серця, 14 (8,8 %) – гіпертрофічну кардіоміопатію, 4 (2,5 %) – тяжкі первинні порушення серцевого ритму.

Усім потенційним реципієнтам виконали рентгенографію грудної клітки, спіро-ергометрію з визначенням максимального споживання кисню (VO_2), гематологічні та біохімічні тести, серологічні дослідження на наявність інфекційних захворювань, визначення людського лімфоцитарного антигену (HLA).

Для виключення незворотної легеневої гіпертензії здійснили зондування серця з вимірюванням тиску в правих відділах серця й легеневої артерії.

Прогноз однорічної виживаності без трансплантації становив <50,0 %. Об'єктивні критерії такого прогнозу – фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) <20,0 %, тиск заклинювання в легеневої артерії >25,0 мм рт. ст., пікове споживання кисню (VO_2) <12,0 мл/кг/хв або VO_2 <50,0 % від належного на тлі максимальної медикаментозної підтримки.

Основне протипоказання до включення до листа очікування – виявлення високого судинного опору малого кола кровообігу. Таких пацієнтів визначали як кандидатів на механічну підтримку серця або на трансплантацію комплексу «серце – легені». Середній час перебування в листі очікування становив 386 ± 97 днів. 3-поміж обраних потенційних реципієнтів у процесі очікування ТС померли 57 осіб. Основна причина летальності – прогресування ХСН без технічної можливості виконання трансплантації серця.

У період з 2019 року і до сьогодні в ДУ «Інститут серця МОЗ України» здійснили 55 ортотопічних трансплантацій серця хворим із термінальною ХСН. Причиною серцевої недостатності у 36 (65,5 %) випадках була дилатаційна кардіоміопатія, в 19 (34,5 %) – ішемічна кардіоміопатія.

Під час аналізу анамнезу захворювання виявили його відносно коротку давність – у середньому $22,10 \pm 0,84$ місяця. У 27 (49,1 %) випадках вона не перевищувала 2 роки, у 28 (50,1%) пацієнтів захворювання мало перебіг понад 2 роки.

За опитувальником Університету Міннесоти, що опублікований J. Cohn et al. [9], 40 (72,7 %) пацієнтів оцінили якість свого життя як низьку ($27,5 \pm 10,1$ бала), решта 15 (27,3 %) – як середню ($54,4 \pm 6,2$ бала).

До надходження у відділення всі пацієнти багаторазово перебували на лікуванні в терапевтичних стаціонарах, можливості медикаментозного лікування майже вичерпані.

Серед реципієнтів 46 (83,6 %) чоловіків і 9 (16,4 %) жінок, середній вік становив $46,0 \pm 10,0$ року. Усі хворі мали виражену дилатацію лівих відділів серця: кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ – $280,0 \pm 127,0$ мл, кінцево-систолический (КСО) ЛШ – $233,0 \pm 116,0$ мл, систолічна дисфункція ЛШ – ФВ ЛШ становила $17,0 \pm 5,0$ % (табл. 1).

Під час надходження в клініку стан усіх хворих тяжкий: скарги на задишку при мінімальному фізичному навантаженні та в спокої мали 48 (87,3 %) пацієнтів, тахікардію – 44 (80,0 %), периферичні набряки – 43 (78,2 %), хронічну втому – 39 (70,9 %) хворих. Біль у ділянці серця, що мав характер неінтенсивної кардіалгії, зазначили 26 (47,3 %) пацієнтів. На перебої в роботі серця мали скарги 32 (58,2 %) хворих, гіпотензивні стани діагностували в 15 (27,3 %) осіб.

У деяких хворих декомпенсація кровообігу супроводжувалася набряком легень (4 (7,3 %) пацієнти), асцитом (19 (34,5 %)) і гідротораксом (17 (30,9 %) випадків).

На час встановлення діагнозу всі хворі мали III–IV ФК за NYHA: 17 пацієнтів (30,9 %) мали III ФК за NYHA, 38 (69,1 %) – IV ФК за NYHA. Проба з 6-хвилинною ходьбою підтвердила низьку толерантність до фізичного навантаження ($237,2 \pm 60,3$ м).

У всіх хворих виявили супутню мітральну недостатність від II до IV ступеня: мітральна регургітація від площі лівого передсердя (ЛП) становила в середньому $40,9 \pm 13,4$ % і була зумовлена анулоектазією та збільшенням глибини коаптации стулок мітрального клапана в результаті дилатації ЛШ. У результаті анулоектазії трикуспідального клапана і збільшення порожнини правого шлуночка (ПШ) на фоні дисфункції ЛШ і мітральної недостатності у 39 (70,9 %) пацієнтів спостерігали трикуспідальну недостатність.

У 2 (3,6 %) реципієнтів ТС здійснили як другий етап після попередньої механічної підтримки серця, а саме імплантації лівошлуночкового допоміжного пристрою (Left Ventricular Assist Device – LVAD): по одному випадку – систем «INCOR» та Heartmate II.

Трансплантація серця. Усі трансплантації серця здійснили за бікавальною методикою. Для протишлемічного захисту донорського серця здійснили перфузію кустодіолом (3,0–4,0 л), охолодженим до температури $+4,0$ °С.

Таблиця 1. Основні характеристики реципієнтів під час трансплантації серця (n = 55)

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Вік, роки	$46,0 \pm 10,0$
Чоловіки, n (%)	46 (83,6 %)
Жінки, n (%)	9 (16,4 %)
Зріст, см	$175,0 \pm 8,0$
Маса тіла, кг	$77,5 \pm 21,0$
Площа поверхні тіла, м ²	$1,9 \pm 0,3$
Вихідний систолічний АТ, мм рт. ст.	$93,0 \pm 6,0$
Вихідний діастолічний АТ, мм рт. ст.	$69,0 \pm 8,0$
Тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	$42,9 \pm 7,3$
Опір малого кола, од. Вуда	$3,3 \pm 1,8$
Серцевий індекс, л/хв/м ²	$1,5 \pm 0,3$
КДО лівого шлуночка, мл	$283,0 \pm 58,0$
ФВ ЛШ, %	$17,0 \pm 5,0$
КДО правого шлуночка, мл	$68,0 \pm 19,0$
Білірубін, ммоль/л	$28,2 \pm 16,4$
Креатинін, мкмоль/л	$102,9 \pm 23,5$

АТ: артеріальний тиск; **КДО:** кінцево-діастолічний об'єм.

Після закінчення основного хірургічного етапу операції та контролю гемостазу вжили заходів із відключення від апарата штучного кровообігу (АШК). При зниженні об'ємної швидкості перфузії та припинення штучного кровообігу оцінювали параметри гемодинаміки термодилуційним способом.

Для запобігання перерозтягненню та зменшення напруження стінок правого та лівого шлуночків здійснили зовнішню електрокардіостимуляцію (ЕКС) через епікардіальні електроди в режимі передсердної або передсердно-шлуночкової стимуляції з частотою серцевих скорочень у середньому 100 уд./хв. Якщо серцевий індекс (СІ) був меншим за $2,2$ л/хв/м², центральний венозний тиск (ЦВТ) перевищував 10,0 мм рт. ст., тиск заклинювання в легеневій артерії (ТЗЛА) становив понад 12,0 мм рт. ст. (у 24 випадках), починали інфузію добутаміну в дозі 5,0 мкг/кг/хв. Якщо зростання СІ не відбувалося, збільшували дозування добутаміну. Усім пацієнтам додатково здійснили інфузію мілринону. При зменшенні загального периферичного судинного опору нижче за 1200 дин·с·см⁻⁵ починали інфузію норадреналіну (у 27 випадках). При стабілізації гемодинамічних показників пацієнта переводили до післяопераційної палати спостереження.

Принципи підтримки гемодинаміки в післяопераційній палаті відповідали інтраопераційним. У разі появи ознак недостатності правого шлуночка (ЦВТ понад 12 мм рт. ст., ТЗЛА менше ніж 14,0 мм рт. ст., збільшення КДО ПШ і зниження скорочувальної здатності, за даними ультразвукового дослідження) знижували опір у малому колі кровообігу. Для цього підтримували нормакапнію,

нормооксію, здійснили інфузію мілринону з добутаміном (у 17 випадках).

Пацієнти після трансплантації серця, як правило, не потребували тривалої ШВЛ, тому при стабільній гемодинаміці, нормальній температурі тіла, ясній свідомості, відсутності ознак внутрішньогрудної кровотечі, що триває, адекватних показників респіраторної функції хворих екстубували (у середньому через $10,5 \pm 2,8$ год).

Темп діурезу підтримували на рівні 1,2–1,5 мл/кг/год. Добовий баланс підтримували на нульових значеннях, або він був помірно негативним, якщо пацієнт до операції мав ознаки застійної серцевої недостатності та перевантаження об'ємом. Після екстубації пацієнтів переводили на пероральний прийом рідини.

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень, коли не було ознак внутрішньогрудної кровотечі, з другої доби пацієнтам призначали низькомолекулярні гепарини в профілактичній дозі. Для оцінювання динаміки лікування та необхідності її корекції, виключення формування згустків у порожнині перикарда та у плевральній порожнині не менше ніж двічі на добу проводили ультразвукове оцінювання стану серця та плевральних порожнин.

Імуносупресивна терапія. Індукція імуносупресії передбачала інфузію метилпреднізолону («Солумедрол») 500,0 мг до операції та 500,0 мг інтраопераційно (перед відновленням коронарного кровотоку), антимоноцитарного імуноглобуліну («Тимоглобулін») у розрахунку 1,25 мг/кг маси тіла (перед початком штучного кровообігу). Після ТС хворі отримували трикомпонентну схему імуносупресивної терапії, що включала інгібітор кальциневрину (циклоспорин, такролімус), мікофенолат (мікофенолат натрію або мікофенолату мофетил) і кортикостероїд (преднізолон, метилпреднізолон).

У першу добу після ТС пацієнти отримували інфузії метилпреднізолону по 125,0 мг кожні 8 годин з часу відключення АШК. На другу добу пацієнта переводили на пероральний прийом метилпреднізолону з розрахунку 0,8 мг/кг маси тіла на добу, дозу розділяли на 2 приймання. Надалі її знижували на 4,0 мг/добу кожні 3 дні до досягнення 16,0 мг/добу з наступним зниженням на 2,0 мг/добу кожні 5–7 днів до дози 4 мг/добу. Приймання інгібіторів кальциневрину починали одразу після екстубації під контролем ниркової функції, поступово підвищуючи дозу препарату до цільових значень.

Після призначення імуносупресивних препаратів у всіх хворих оцінювали концентрацію інгібіторів кальциневрину в крові за схемою з визначенням її перед прийманням чергової (ранкової) дози препарату. У перший місяць її оцінювали не менше ніж двічі на тиждень. Концентрацію такролімусу тримали 10,0–15,0 нг/мл протягом першого місяця після операції. Через рік після трансплантації серця дозу такролімусу підбирали так, щоб концентрація препарату в крові становила 5,0–10,0 нг/мл. Інгібітори кальциневрину призначали в поєднанні з препаратами мікофенолової кислоти – мікофенолату мофетил («Селлсепт») у дозі 2000,0 мг на добу або натрію мікофенолат («Майфортик») у дозі 1440,0 мг на добу.

Для виявлення ранніх ознак дисфункції та відторгнення трансплантата здійснювали регулярні ехоскопії серця з вивченням об'ємних показників і скоротливості, а також за показаннями визначали маркери некрозу міокарда.

Першу ендоміокардіальну біопсію (ЕМБ) виконували через 1 тиждень після операції, потім через 2 тижні протягом 2 місяців, надалі – через 4 місяці, потім – щорічно.

Результати

Після трансплантації 51 (92,7 %) пацієнта виписали з відділення; госпітальна летальність становила 7,3 % (4 реципієнти). Причиною госпітальної смертності у 2 (3,6 %) випадках стала гостра дисфункція трансплантата. Основна причина цього ускладнення, на нашу думку, – тривала інотропна підтримка донорів високими дозами катехоламінів, що була неадекватно оцінена на етапі кондиціювання донора. В 1 (1,8 %) пацієнта виник гострий катехоламіновий некроз трансплантата з розвитком тотальної дисфункції пересаженого серця вже під час операції. Ще в 1 (1,8 %) реципієнта спостерігали значне зниження насосної функції трансплантата без ефекту від інотропної підтримки та допоміжної механічної підтримки (ЕКМО, ВАБК).

Серед нефатальних ускладнень у пацієнтів після ТС найчастіше діагностували правошлуночкову недостатність пересаженого серця. Так, дисфункцію правого шлуночка виявили в 7 (12,7 %) пацієнтів. Причина її виникнення пов'язана насамперед із вихідними вираженими змінами судинного опору малого кола кровообігу. Корекцію правошлуночкової недостатності здійснили за допомогою мілринону та добутаміну. На тлі терапії насосна функція правого шлуночка поступово відновлювалася.

Післяопераційну ниркову дисфункцію виявили у 5 (9,1 %) пацієнтів. Із них у 2 (3,6 %) реципієнтів це ускладнення супроводжувалося олігурією, значним збільшенням концентрацій калію, сечовини, креатиніну, внаслідок чого призначили замісну ниркову терапію. В усіх реципієнтів функція нирок повністю відновилася.

У ранні терміни (до 1 місяця) після трансплантації у 4 (7,2 %) пацієнтів зафіксували епізоди гострого відторгнення трансплантата, підтверджені результатами контрольної ендоміокардіальної біопсії. Для усунення гострого кризу відторгнення призначили пульс-терапію метилпреднізолоном (у дозі 1000,0 мг 1 раз на добу протягом 3 днів). Під час повторної ЕМБ ознаки відторгнення трансплантата не виявили.

У 5 (9,1 %) реципієнтів визначали виражену хронотропну недостатність трансплантата з частотою власного ритму менше ніж 70 хв, тому їм було імплантовано постійний двокамерний ЕКС. Після виписки з клініки пацієнти перебували під спостереженням за місцем проживання з обов'язковим щорічним контрольним обстеженням в умовах нашого центру. Крім рутинних обстежень, усім пацієнтам здійснили обов'язкову ЕМБ і контрольну коронароангіографію (КАГ).

У 3 (5,5 %) реципієнтів під час контрольного обстеження на різних термінах після ТС виявили ішемічну хворобу трансплантованого серця, що потребувало стентування уражених сегментів коронарних артерій.

Реакції відторгнення у віддаленому періоді (впродовж 1 року після трансплантації серця) зафіксували в 6 (10,9 %) пацієнтів. Це зумовило необхідність пульс-терапії кортикостероїдами та посилення імуносупресивної терапії. У 2 (3,6 %) випадках під час контрольних ЕМБ виявлено купірування реакції відторгнення трансплантата.

У віддалений період загинули 6 (10,9 %) реципієнтів. Основна причина смертей у пізній період – реакція відторгнення, зареєстрована в 4 (7,3 %) пацієнтів; від ішемічної хвороби серця, що прогресувала, 2 (3,6 %) хворих померли через 2 роки після ТС.

Обговорення

Оцінивши результати ТС, зробили висновок, що основна причина ранньої післяопераційної загибелі пацієнтів пов'язана з гострою дисфункцією трансплантата, на виникнення якої суттєво можуть вплинути кілька факторів. Одним із таких значущих чинників можуть бути високі дози катехоламінової підтримки гемодинаміки на етапі прекондиціонування донора, що можуть спричинити загибель кардіоміоцитів.

Крім того, під час смерті мозку в донорів головний аспект системного реагування описаний як «катехоламіновий шторм» із масивним випуском ендогенних катехоламінів, що може призводити до пошкодження кардіоміоцитів, насамперед у субендокардіальних шарах, викликаючи інфарктоподібні зміни [10–13]. Доведено, що дисфункція донорського серця, спричинена смертю мозку, показала свою оборотність після трансплантації, і таке серце може бути обране для трансплантації з ретельним доопераційним прекондиціонуванням і виконанням контрольної ехокардіографії [14,15].

Важливі фактори, що також впливають на функціонування трансплантата, – вік донора та час ішемії. У низці робіт показано: використання серця від донорів віком від 50 років підвищує періопераційний ризик порівняно з молодими донорами [16,17]. Втім, інші дослідники показали: цей ризик менший, ніж ризик смерті під час перебування в черзі на ТС [18,19]. Загалом якщо орган добре функціонує, то вік не є обмеженням на його використання, а отже особи старшого віку можуть бути донорами для пацієнтів із підвищеним ризиком кардіальної смерті. Необхідно враховувати також підвищену небезпеку ранньої дисфункції органа від донора старшого віку при тривалій ішемії та розраховувати час транспортування [20,21].

Іншою значущою причиною ранньої летальності пацієнтів може бути тяжка періопераційна кровотеча. В усіх пацієнтів із ХСН визначають виражені зміни функції печінки, а отже порушення в системі гемостазу [16].

Крім того, багато пацієнтів постійно отримують непрямі антикоагулянти для профілактики тромбоемболічних інсультів, а пацієнти на фоні механічної підтримки (LVAD)

постійно приймають і дезагреганти, й антикоагулянти. Під час цього дослідження спостерігали всі «несприятливі» фактори, але жоден із пацієнтів, які перенесли трансплантацію, не загинув від кровотечі під час ТС.

Відторгнення серцевого трансплантата нині є найбільш значущим фактором, що визначає прогноз хворих після трансплантації серця. Гостре клітинне відторгнення найчастіше виникає протягом перших місяців після ТС та зумовлене здебільшого активованими Т-лімфоцитами. Протягом першого року після трансплантації серця гостре клітинне відторгнення виникає в 20,0–40,0 % реципієнтів [22,23]. У більшості пацієнтів відторгнення трансплантата на ранніх стадіях не має клінічних проявів. Єдиний достовірний спосіб виявлення цього загрозливого ускладнення – ЕМБ. Це зумовлює необхідність здійснення регулярних планових біопсій міокарда для раннього виявлення ознак відторгнення і своєчасного початку лікування. Раннє виявлення гострого відторгнення трансплантата під час нашого дослідження дало змогу своєчасно призначити пульс-терапію кортикостероїдами та скоригувати імуносупресивну терапію.

Інший фактор, що обмежує функцію трансплантата, – ішемічна хвороба трансплантованого серця (ІХТС). Цей процес є одним із найтяжчих ускладнень після ТС та основною причиною смерті реципієнтів, які прожили більше ніж 1 рік після цієї хірургічної процедури [24,25]. ІХТС є третьою причиною смерті після ТС, а її виникнення пов'язане зі зростанням ризику летальності у 10,0–15,0 % випадків [26]. ІХТС характеризується дисфункцією ендотелію та множинними осередками гіперплазії інтими. Залучення до патологічного процесу коронарних артерій після ТС протягом 1 року виявляють у 8 % випадків, протягом 3 років – у 20,0 %, протягом 5 років – у 30,0 %, через 10 років – більше ніж у 50,0 % осіб [26–28]. Помірне та тяжке ураження проксимальних і середніх відділів коронарних артерій є предиктором 50,0 % смертності реципієнтів протягом наступних двох років [27]. Небезпека цього захворювання посилюється тим, що через відсутність аферентної іннервації трансплантата воно найчастіше має перебіг без характерної для ішемічного пошкодження больової симптоматики. Єдиний метод виявлення цього ускладнення – регулярна діагностична коронароангіографія [27]. В обстежених пацієнтів виконання КАГ дало змогу виявити ІХТС і своєчасно здійснити коронарне втручання.

На тлі постійної імуносупресивної терапії збільшується ризик онкологічних захворювань [29]. У реципієнтів нерідко виникає лімфопроліферативний синдром [30], який здебільшого опосередкований реактивацією вірусу Епштейна–Барр. Збільшується частота розвитку раку шкіри [31]. Через 8 років після трансплантації в 25 % пацієнтів діагностують карциноми епітелію [28]. Провідна теорія виникнення подібних патологій – тривале приймання імуносупресивних препаратів. Так, в одного з реципієнтів (1,8 %) виник тяжкий лімфопроліферативний синдром із ураженням шкіри.

Втім, незважаючи на різноманітність ускладнень після ТС, ця хірургічна процедура дає змогу продовжити життя пацієнтам із ХСН та суттєво покращити її якість.

Висновки

1. Трансплантація серця – найбільш ефективний метод лікування термінальної серцевої недостатності. Госпітальна (рання) й однорічна (віддалена) виживаність пацієнтів у дослідженні становила 92,7 % та 81,8 % відповідно.

2. Якість життя пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця, значно покращується після операції, є основним чинником розвитку цієї хірургічної процедури.

3. Основні причини летальних випадків – гостра дисфункція трансплантата, реакції відторгнення й ішемічна хвороба трансплантованого серця. Проблеми, пов'язані з дисфункцією трансплантата серця та відторгненням у ранньому та віддаленому періоді, потребують продовження вивчення.

4. Активне здійснення ТС протягом 3 років дало змогу виявити слабкі ланки цього процесу та вдосконалити етапи підготовки, взяття й транспортування донорського серця, а також уникнути низки ускладнень у ранньому й віддаленому періодах. Це дасть змогу покращити результати цієї хірургічної процедури в майбутньому.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Мультидисциплінарний підхід до хірургічного лікування патології серця та магістральних судин», держреєстрація № 0121U113336 (2021–2025).

Відомості про авторів:

Тодуров Б. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, член-кореспондент НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-9618-032X

Ковтун Г. І., канд. мед. наук, зав. відділення хірургічного лікування патології міокарда і трансплантації органів і тканин людини № 6, ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-9689-2055

Лоскутов О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-7646-9193

Маруняк С. Р., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу кардіорадіології, ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-7538-2443

Лоскутов Д. О., аспірант каф. кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-9115-1036

Мельник А. Ю., трансплант-координатор відділення хірургічного лікування патології міокарда і трансплантації органів і тканин людини № 6, ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0001-9307-7298

Information about authors:

Todurov B. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; General Director of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Kovtun H. I., MD, PhD, Head of the Department of Surgical Treatment of Myocardial Pathology and Transplantation of Human Organs and Tissues No. 6, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv.

Loskutov O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Maruniak S. R., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Cardioradiology, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv.

Loskutov D. O., MD, Postgraduate Student of the Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Melnik A. Yu., MD, Transplant Coordinator of the Department of Surgical Treatment of Myocardial Pathology and Transplantation of Human Organs and Tissues No. 6, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv.

References

- [1] Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(5):150-6. doi: 10.1007/s11897-019-00432-3.
- [2] Vieira JL, Mehra MR. Heart transplantation candidacy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021;26(1):69-76. doi: 10.1097/MOT.0000000000000828.
- [3] Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(10):1003-15. doi: 10.1016/j.healun.2020.07.010.
- [4] Khush KK, Hsieh E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(10):1035-49. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.015.
- [5] Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS. Heart transplantation following donation after circulatory death: Expanding the donor pool. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(9):882-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.03.011>.
- [6] Quader M, Toldo S, Chen Q, Hundley G, Kasirajan V. Heart transplantation from donation after circulatory death donors: Present and future. *J Card Surg.* 2020;35(4):875-885. doi: 10.1111/jocs.14468.
- [7] Vokshi I, Large S, Berman M, Tsui S. Heart transplantation from an extended criteria donation after circulatory death donor. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022 11;62(2):ezac083. doi: 10.1093/ejcts/ezac083.

- [8] Khush KK. Donor selection in the modern era. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):126-134. doi: 10.21037/acs.2017.09.09.
- [9] Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol.* 1988;62(2):25A-30A. doi: 10.1016/s0002-9149(88)80081-x.
- [10] Jeevanandam V. Improving the metrics for donor heart sizing. *J Card Surg.* 2021;36(9):3250. doi: 10.1111/jocs.15752.
- [11] Patel MS, Abt PL. Current practices in deceased organ donor management. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24(3):343-50. doi: 10.1097/MOT.0000000000000638.
- [12] Yan M, Shang H, Hao L, Guo X, Zheng H, Li H, et al. A preliminary study of dobutamine myocardial flow reserve on 99mTc-Sestamibi CZT-SPECT. *Annals of Nuclear Medicine.* 2023;37(6):349-59. doi: 10.1007/s12149-023-01829-w.
- [13] Goel R, Johnson F, Mehra MR. Brain injury and ventricular dysfunction: insights into reversible heart failure. *Congest Heart Fail.* 2005;11(2):99-101. doi: 10.1111/j.1527-5299.2005.04178.x.
- [14] Nguyen VP, Mahr C, Mokadam NA, Pal J, Smith JW, Dardas TF. The Benefit of Donor-Recipient Matching for Patients Undergoing Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1707-14. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.038.
- [15] Zheng S, Tang H, Zheng Z, Song Y, Huang J, Liao Z, et al. Validation of existing risk scores for mortality prediction after a heart transplant in a Chinese population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(5):909-18. doi: 10.1093/icvts/ivab380.
- [16] Shudo Y, Wang H, Lingala B, He H, Kim FY, Hiesinger W, et al. Evaluation of Risk Factors for Heart-Lung Transplant Recipient Outcome: An Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Circulation.* 2019;140(15):1261-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040682.
- [17] Sorabella RA, Guglielmetti L, Kantor A, Castillero E, Takayama H, Schulze PC, et al. Cardiac donor risk factors predictive of short-term heart transplant recipient mortality: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc.* 2015;47:2944-51. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.10.021.
- [18] Chen Q, Kobashigawa J, Emerson D, Singer-Englar T, Megna D, Ramzy D, et al. Heart Transplantation With Older Donors: Should There Be an Age Cutoff? *Transplant Proc.* 2022;54(8):2088-96. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.07.004.
- [19] Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(4):672-8. doi: 10.1093/ejcts/ezu257.
- [20] Del Rizzo DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD, et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):310-9. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00059-x.
- [21] Sunjaya AF, Sunjaya AP. Combating Donor Organ Shortage: Organ Care System Prolonging Organ Storage Time and Improving the Outcome of Heart Transplantations. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9482797. doi: 10.1155/2019/9482797.
- [22] Zinn MD. Is it time to change the routine for surveillance endomyocardial biopsy after pediatric heart transplantation? *Pediatr Transplant.* 2021;25(7):e14080. doi: 10.1111/ptr.14080.
- [23] Piening BD, Dowdell AK, Zhang M, Loza BL, Walls D, Gao H, et al. Whole transcriptome profiling of prospective endomyocardial biopsies reveals prognostic and diagnostic signatures of cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(6):840-8. doi: 10.1016/j.healun.2022.01.1377.
- [24] Kourek C, Karatzanos E, Nanas S, Karabinis A, Dimopoulos S. Exercise training in heart transplantation. *World J Transplant.* 2021;11(11):466-79. doi: 10.5500/wjt.v11.i11.466.
- [25] Bockus L, Kim F. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications. *Open Heart.* 2022;9(2):e002200. doi: 10.1136/openhrt-2022-002200.
- [26] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(10):1052-64. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.002.
- [27] Langstraat M, Musters KJS, Manintveld O, Masetti M, Potena L. Coronary artery disease in heart transplantation: new concepts for an old disease. *Transpl Int.* 2018;31(8):787-827. doi: 10.1111/tri.13141.
- [28] Narang A, Blair JE, Patel MB, Mor-Avi V, Fedson SE, Uriel N, et al. Myocardial perfusion reserve and global longitudinal strain as potential markers of coronary allograft vasculopathy in late-stage orthotopic heart transplantation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(10):1607-17. doi: 10.1007/s10554-018-1364-7.
- [29] Heil KM, Helmschrott M, Darche FF, Bruckner T, Ehlermann P, Kreusser MM, et al. Risk Factors, Treatment and Prognosis of Patients with Lung Cancer after Heart Transplantation. *Life (Basel).* 2021;11(12):1344. doi: 10.3390/life11121344.
- [30] Asleh R, Alnsasra H, Habermann TM, Briasoulis A, Kushwaha SS. Post-transplant Lymphoproliferative Disorder Following Cardiac Transplantation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:787975. doi: 10.3389/fcvm.2022.787975.
- [31] Albayati A, Ozkan B, Eyuboglu AA, Uysal AC, Markal Ertas N, Haberal M. Nonmelanoma Skin Cancers in Solid-Organ Transplant Recipients: A Single Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2018;16(Suppl 1):95-100. doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2017.036.

Патогенетичні особливості гормонального профілю у щурів, що зазнали restraint-стресу різної тривалості

К. Б. Романова^{B,C,D}, О. В. Ганчева^{A,E}, Ю. М. Колесник^{A,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

інсулін, кортикостерон, адренорекотропний гормон, артеріальний тиск, стрес, щури.

Key words:

insulin, corticosterone, adrenocorticotrophic hormone, blood pressure, stress, rats.

Надійшла до редакції /
Received: 27.04.2023

Після доопрацювання /
Revised: 11.05.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 19.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:
gancheva_olga@i.ua

Мета роботи – встановити характер змін гормонального профілю (концентрацій кортикостерону, інсуліну та адренорекотропного гормону) на тлі метаболічних змін і підвищення артеріального тиску, що формуються у щурів при restraint-стресі на 6, 15 та 21 тижні обмеження життєвого простору.

Матеріали та методи. Було використано 55 нормотензивних щурів-самців лінії Wistar віком 6–10 місяців, що розподілені на 4 експериментальні групи: 1 – інтактний контроль (10 щурів); 2, 3 і 4 – по 15 тварин, які перебували в умовах обмеження життєвого простору. У всіх тварин вимірювали артеріальний тиск (АТ), дворазово визначали рівень глікемії та масу тіла: на етапі формування груп та на 6, 15 та 21 тижнях. Концентрації гормонів інсуліну, кортикостерону та адренорекотропного гормону (АКТГ) визначали імуноферментним методом у плазмі крові щурів, використовуючи комерційні набори фірми Monobind, USA.

Результати. Після 6 тижнів обмеження життєвого простору маса тіла тварин достовірно знизилась на 20,72 %; на 15 тиждень – відновилась до вихідних показників; на 21 тижні стала перевищувати контрольні значення на 26,1 %. Показники АТ мали зростаючий тренд, визначили динамічне підвищення систолічного тиску на 7 %, 17 % та 26 % відповідно; діастолічного тиску – на 21,4 % на 15 тижні до 37,0 % на 21 тижні. Концентрація глюкози відповідає еуглікемічному діапазону. Зміни гормонального профілю засвідчили зростання концентрації АКТГ більше ніж на 50 % та зниження інсуліну на 34 % на 6 тижні з подальшим зменшенням його рівня вдвічі (на 15 тижні) та наступним (більше як двократним) зростанням АКТГ до 21 тижня. Щодо змін концентрації кортикостерону, то встановили пікове її зростання у 3,77 раза на 15 тижні з наступним зниженням і відновленням до нормативних значень на 21 тижні.

Висновки. Навіть незначні та невиразні стресорні впливи, які діють постійно та не можуть бути подолані, стають важливими тригерами формування порушення гормонального профілю та вуглеводного обміну, стійкого підвищення артеріального тиску, що виявляються спочатку гіпоінсулінемією, збільшенням рівня АКТГ та сталістю концентрації кортикостерону. Тривалі стресорні впливи спричиняють короточасне «пікове» підвищення рівня кортикостерону, достовірне збільшення рівня інсуліну та стійке підвищення АКТГ. Різностямовані коливання рівнів досліджуваних гормонів відбуваються на тлі поступового збільшення АТ і стабільного підвищення рівня глікемії.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 12-15

Pathogenetic characteristics of the hormonal profile in rats subjected to restraint stress of different duration

K. B. Romanova, O. V. Hancheva, Yu. M. Kolesnyk

The aim of the work is to ascertain the character of changes in the hormonal profile (concentrations of corticosterone, insulin, and adrenocorticotrophic hormone) in conjunction with metabolic alterations and elevated blood pressure, which are induced in rats by restraint stress at 6th, 15th and 21st weeks of environmental space restriction.

Materials and methods. A total of 55 normotensive male Wistar rats, aged 6–10 months, were assigned into 4 experimental groups (1 – intact control (10 rats); 2, 3 and 4 (15 rats each exposed to restricted space allowance)). All the animals were subjected to blood pressure (BP), blood glucose level and body weight measurements twice: at the stage of forming groups and at the 6th, 15th and 21st weeks. Plasma hormone concentrations (insulin, corticosterone, and ACTH) were examined by the immunoenzymatic method using commercial kits (Monobind, USA).

Results. The body weight of the animals was significantly reduced by 20.72 % after 6 weeks of space allowance restriction, it was restored to baselines by the 15th week and exceeded control values by 26.1 % at the 21st week. BP levels showed an increasing trend, a dynamic increase in systolic pressure by 7 %, 17 % and 26 % was detected, respectively, as well as diastolic from the 15th week to the 21st week by 21.4 % and 37.0 %, respectively. Glucose concentration was within the euglycemic range. Changes in the hormonal profile showed an increase in the concentration of ACTH by more than 50 % and a decrease in insulin – by 34 % at the 6th week with a

subsequent twofold decrease in the insulin concentration (at week 15) and a further more than twofold increase in ACTH at the 21st week. As for changes in the concentration of corticosterone, a peak increase of 3.77 times was noticed at the 15th week, followed by a decrease and restoration to the normative values by the 21st week.

Conclusions. Even minor and unremarkable continuously acting stressors, which cannot be coped, become important triggers for hormonal profile and carbohydrate metabolism alterations as well as for a persistent increase in blood pressure, which manifest first by hypoinsulinemia, an increase in the level of ACTH, and a constant concentration of corticosterone. Long-term stress exposure contributes to a transient “peak” increase in the corticosterone level, a significant increase in insulin and a sustained increase in ACTH. Multidirectional changes in the levels of the studied hormones occur amidst a gradual increase in blood pressure and a stable increase in the level of glycemia.

Modern medical technology. 2023;(2):12-15

Відомо, що відповідь на стрес-реакцію відбувається завдяки участі багатьох регуляторних систем: ЦНС, автономної нервової системи та систем нейроендокринної регуляції. У рамках останнього механізму важлива роль належить гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоїдній осі, особливо коли йдеться про негативні сигнали соціального середовища, що мають тривалу дію [1].

У всіх подібних ситуаціях неможливість реалізувати адаптацію призводить до того, що порушення гомеостазу, які є компонентом стрес-реакції, зберігаються довгий час. Тривалим виявляється збудження та підвищення синтетичної активності адренергічної та гіпофізарно-адреналової систем, які й формують патогенетичні прояви стресу [1].

У результаті незвичайно довгої й інтенсивної дії високих концентрацій катехоламінів і глюкокортикоїдів виникають різні ушкодження, що становлять групу так званих стресорних захворювань, які посідають одне з основних місць у сучасній медицині [2].

Саме через ці особливості вивчення механізмів впливу соціального стресу на здоров'я населення та його ролі в формуванні ключових хвороб людства є актуальним і необхідним. Цьому питанню присвячено чимало праць – і клінічних спостережень, і експериментальних досліджень. Однак, незважаючи на високу зацікавленість проблемою, у ній все ще існують «білі плями». Зазначимо, що більшість досліджень мають фрагментарний характер або зосереджені тільки на спостереженні за хворими зі сформованою патологією. Тобто найчастіше здійснюють ретроспективний аналіз взаємозв'язку хвороби та можливих факторів, що, на думку хворого або лікаря, могли її викликати. Відтак проведення експериментального дослідження з моделюванням патології, вивчення на кожному етапі від початку формування загального адаптаційного синдрому та до його «зриву» з розвитком патології стає важливим і необхідним для розуміння цієї проблеми.

Мета роботи

Встановити характер змін гормонального профілю (концентрацій кортикостерону, інсуліну та адренортикотропного гормону) на тлі метаболічних змін та підвищення артеріального тиску, що формуються у щурів при restraint-стресі на 6, 15 та 21 тижнях обмеження життєвого простору.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні використано 55 нормотензивних щурів-самців лінії Wistar віком 6–10 місяців, що перебували на стандартному раціоні харчування при вільному доступі до води та їжі. Тварин поділили на 4 експериментальні групи: 1 – інтактний контроль (10 щурів); 2, 3 та 4 – по 15 щурів, які перебували в умовах обмеження життєвого простору.

Restraint-стрес моделювали шляхом обмеження простору клітки (нормальний розмір – 350 см²) на 40 % (210 см²) протягом 6, 15 і 21 тижня (2, 3 та 4 групи відповідно) при одномоментному перебуванні в клітці по 5 тварин. Для гальмування адаптаційних процесів і створення додаткових стресорних негараздів щотижня двох щурів із групи переміщували в іншу клітку в межах групи.

Артеріальний тиск (АТ) і масу тіла тварин вперше вимірювали на етапі формування груп, вдруге – на 6, 15 та 21 тижні. За допомогою системи неінвазивної реєстрації AT Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA) вимірювали систолічний і діастолічний тиск за розробленим протоколом [3,4]. Концентрацію глюкози оцінювали двічі – на етапі формування груп і в день виведення тварин з експерименту. Концентрацію гормонів інсуліну, кортикостерону та адренортикотропного гормону (АКТГ) визначали в плазмі крові тварин імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному аналізаторі Thunderbolt® Analyzer (Gold Standard Diagnostics, США), використовуючи комерційні набори для щурів фірми Monobind, USA.

Усі результати опрацювали, використавши пакет прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) і програму Statistica 13.0 (ліцензія № JPC804I382130ARCN10-J). Розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії та помилки середньої (m). Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень в експериментальних і контрольній групі щурів визначали коефіцієнт Стьюдента (t) для вибірки з нормальним законом розподілу даних і визначали критерій Манна-Вітні (U) для вибірки, дані якої не відповідали закону нормального розподілу. Після того визначали ймовірність відмінності вибірок (p). Вірогідними вважали значення, для яких $p_{St} \leq 0,05$.

Результати

Дослідження показало, що обмеження життєвого простору та скупчення тварин з часом формують цілий комплекс метаболічних і гормональних змін, які стають вагомими патогенетичними ланками розвитку хвороб, призводять до змін вагових характеристик і поступового підвищення АТ (табл. 1).

Аналіз вагових характеристик тварин показав: після 6 тижнів обмеження життєвого простору маса тіла щурів достовірно знижувалась на 20,72 %; на 15 тижні – відновилась до вихідних показників; на 21 тижні стала перевищувати контрольні значення на 26,1 %. Показники АТ показали зростаючий тренд. Так, через обмеження рухів і соціальні стресори у тварин зафіксовано динамічне підвищення систолічного тиску на 7 %, 17 % та 26 % відповідно порівняно з контролем; діастолічного тиску – на 21,4 % на 15 тижні до 37,0 % на 21 тижні (табл. 1).

Аналізуючи динаміку коливання рівня глюкози в різні терміни спостереження, встановили, що у щурів усіх експериментальних груп вона достовірно відрізнялась від значень контролю, однак не виходила за межі еуглікемічного діапазону. Так, на 6 тижні зафіксовано вірогідне зниження рівня глікемії на 31,4 % з достовірним його збільшенням на 15 та 21 тижнях на 28 % та 17 % відповідно порівняно зі значеннями контролю ($4,61 \pm 0,09$ мМ/л).

Характер змін гормонального профілю показав реалізацію «класичних» механізмів адаптаційного синдрому: зростання концентрації АКТГ більше ніж на 50 % та зниження інсуліну на 34 % на 6 тижні з подальшим зменшенням його рівня у два рази (на 15 тижні) та наступним (більш ніж дворазовим) зростанням АКТГ на 21 тижні. Щодо змін концентрації кортикостерону, то виявили значне її зростання у 3,77 рази на 15 тижні з наступним зниженням та відновленням до нормативних значень на 21 тижні (табл. 1).

Обговорення

Встановили, що тривале обмеження життєвого простору у тварин і соціальні негаразди, як-от скупчення та постійна зміна партнерів, незважаючи на свою невиразність і прихований вплив, формують класичні симптоми

та стадії стрес-реакції, що реалізуються через механізми загального адаптаційного синдрому [5,6].

У досліджуваній моделі необхідно враховувати її характер, зокрема тривалий стрес низької інтенсивності, що не може бути подоланим, з постійною індукцією додатковими підпороговими стресорами, внаслідок чого відбуваються динамічні коливання процесів адаптації та дезадаптації [6] з формуванням типових патогномічних симптомів хвороб адаптації. Зазначимо «розмитість» симптомів і синдромів через низький ступінь виразності стресорного навантаження та його «розтягнутість» у часі. Більше того, класична тріада Г. Сельє не виходить на передній план [7]. Морфологічні зміни в ШКТ, тимусі та корі наднирникових залоз були незначними, а коливання гормонального профілю показали чітку стадійність, що відповідає етапам формування стрес-реакції, адаптації та дезадаптації [7].

Дослідження показало, що на 6 тижні обмеження життєвого простору тварин відбулося значне зменшення їхньої маси тіла на тлі збільшення концентрації АКТГ і зниження інсуліну. На 15 тижні рівень АКТГ залишався високим, що призвело до суттєвого збільшення рівня кортикостерону – основного гормону адаптації в щурів, а рівень інсуліну знизився ще більше. Гормональні коливання спричинили збільшення маси тіла щурів, але з'явився важливий симптом – стійке підвищення систолічного та діастолічного АТ. На 21 тижні надалі спостерігали зростання рівня АКТГ на тлі стабілізації кортикостерону та значне підвищення концентрації інсуліну. На нашу думку, саме ці гормональні зміни стали підґрунтям до формування метаболічних порушень, зриву адаптації та, як наслідок, зростання АТ з імовірним розвитком інсулінорезистентності [8,9].

Для стійкої адаптації зі зміною гомеостазу, що є важливою умовою подолання стресу, необхідне його завершення. Втім, у реальному житті є так звані безвихідні ситуації, коли вимоги середовища не можуть бути реалізовані за допомогою специфічних поведінкових або інших реакцій, при цьому формування адекватної відповіді й системного структурного сліду є неможливим, тому адаптація не відбувається, а постійні гормональні коливання формують стійкі метаболічні порушення [1,10].

Таблиця 1. Динаміка змін показників у щурів із restraint-стресом різної тривалості, М \pm m

Показник, одиниці вимірювання	Експериментальні групи			
	1 (контроль, n = 10)	2 (6 тижнів, n = 15)	3 (15 тижнів, n = 15)	4 (21 тиждень, n = 15)
Маса тварин, г	176,4 \pm 9,4	152,0 \pm 6,5*	183,5 \pm 8,3	191,8 \pm 6,5*
Артеріальний тиск (Рс/Рд), мм рт. ст.	115,05 \pm 1,70 / 68,10 \pm 1,20	123,40 \pm 2,00* / 69,30 \pm 1,90	135,10 \pm 1,70* / 82,601 \pm 3,20*	144,90 \pm 1,90* / 93,20 \pm 1,60*
Концентрація інсуліну, uIU/mL	2,660 \pm 0,009	1,950 \pm 0,007*	1,230 \pm 0,005*	3,982 \pm 0,015*
Концентрація АКТГ, pg/mL	23,70 \pm 0,17	35,70 \pm 0,231	34,40 \pm 0,22*	48,80 \pm 0,28*
Концентрація кортикостерону, mg/mL	89,40 \pm 2,49	82,16 \pm 2,75	336,60 \pm 7,53	106,80 \pm 2,37

*: достовірна різниця показників груп зі стресом різної тривалості ($p_{st} < 0,05$) щодо відповідних показників контрольної групи.

За певних обставин стрес-синдром із загальної неспецифічної ланки адаптації організму до різних факторів середовища перетворюється у неспецифічну ланку патогенезу захворювань, однак це не кінець життєвого процесу, а його проміжний етап. Більшість тварин і людей не вмирають від тривалих і повторних стресорних ситуацій, але в них формуються хронічні захворювання, які погіршують якість життя та скорочують його тривалість [1,11,12].

Висновки

1. Тривалі стресорні впливи низької інтенсивності, які діють постійно та не можуть бути подолані, стають

важливими тригерами формування порушення гормонального профілю та вуглеводного обміну, стійкого підвищення артеріального тиску.

2. Хронічний restraint-стрес зумовлює гормональні зміни, що на початку виявляються гіпоінсулінемією, збільшенням рівня АКТГ і сталістю концентрації кортикостерону. Тривалий стрес спричиняє підвищення АКТГ, збільшення рівнів кортикостерону й інсуліну.

3. Різностямовані коливання рівнів АКТГ, кортикостерону й інсуліну відбуваються на тлі поступового збільшення АТ і підвищення рівня глікемії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Роль пептидергічних структур гіпоталамуса та стовбура мозку в патогенезі артеріальної гіпертензії», держреєстрація № 0117U002579 (2017–2019).

Відомості про авторів:

Романова К. Б., асистент, каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-1096-5314

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, в. о. ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Information about the authors:

Romanova K. B., MD, Assistant of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Acting Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honorary Scientist and Engineering Worker of Ukraine.

References

- [1] Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:525-34. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0.
- [2] Osborne DM, Pearson-Leary J, McNay EC. The neuroenergetics of stress hormones in the hippocampus and implications for memory. *Front Neurosci*. 2015;164. doi: 10.3389/fnins.2015.00164.
- [3] Kolesnyk YM, Hancheva OV, Abramov AV, Kolesnyk MY, Ivanenko TV, Tishchenko SV, et al. [Modern approaches and new methodological possibilities in the functional state of small laboratory animals assessing]. *Pathologia*. 2017;14(3):364-70. Russian. doi: 10.14739/2310-1237.2017.3.118770.
- [4] Kolesnyk YM, Kolesnyk MY, Hancheva OV, Isachenko MI. Left ventricular remodeling in normotensive Wistar rats exposed to intermittent hypoxia of different duration. *Pathologia*. 2023;20(1):5-13. doi: 10.14739/2310-1237.2023.1.277406.
- [5] Arakawa H. Restraint stress activates defensive behaviors in male rats depending on age and housing condition. *Physiol Behav*. 2020;224:113073. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113073.
- [6] Nagaraja AS, Sadaoui NC, Dorniak PL, Lutgendorf SK, Sood AK. SnapShot: Stress and Disease. *Cell Metab*. 2016;23(2):388-8.e1. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.015.
- [7] Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Curr Pharm Des*. 2017;23(27):4029-41. doi: 10.2174/1381612823666170622110046.
- [8] Kazakou P, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Basic Concepts and Hormonal Regulators of the Stress System. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):8-16. doi: 10.1159/000523975.
- [9] Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009;12(1):1-21. doi: 10.1080/10253890802046281.
- [10] Romeo RD, Sciertino RK. Age-dependent changes in hormonal stress reactivity following repeated restraint stress throughout adolescence in male rats. *Stress*. 2021;24(5):496-503. doi: 10.1080/10253890.2021.1873945.
- [11] Mumtaz F, Khan MI, Zubair M, Dehpour AR. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:1205-22. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.086.
- [12] Charmandari E, Achermann JC, Carel JC, Soder O, Chrousos GP. Stress response and child health. *Sci Signal*. 2012;5(248):mr1. doi: 10.1126/scisignal.2003595

Результати хірургічного лікування хворих із розривом аневризм передньої сполучної артерії

I. O. Shkil*

КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова:
аневризми ПСА, розрив аневризми, хірургічне лікування, прогностичні фактори, післяопераційні ускладнення.

Key words:
ACoM A aneurysm, ruptured aneurysm, surgical treatment, prognostic factors, postoperative complications.

Надійшла до редакції /
Received: 12.04.2023

Після доопрацювання /
Revised: 21.04.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 03.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
author has no conflict of interest to declare.

***E-mail:**
shkil_08@ukr.net

Аневризми передньої сполучної артерії (ПСА) є найпоширенішим типом внутрішньочерепних аневризм, на них припадає майже 35 % усіх розривів інтракраніальних аневризм.

Мета роботи – оцінити результати хірургічного лікування хворих із розривом аневризми ПСА.

Матеріали та методи. До групи дослідження включено 98 пацієнтів, які перенесли хірургічне лікування з приводу розриву аневризми ПСА протягом 2008–2019 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» Закарпатської обласної ради (м. Ужгород) та у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради. Середній вік пацієнтів становив $47,8 \pm 11,0$ року, 51,0 % – жінки.

Результати. Під час надходження в стаціонар 69,3 % пацієнтів із розривом аневризм ПСА перебували у ясній свідомості. На рівень свідомості впливали наявність і розміри внутрішньомозкової гематоми, вираженість внутрішньошлуночкового крововиливу, якщо такий був, і поширеність ангіоспазму. Аневризми середнього розміру (6–15 мм, за класифікацією G. Yasargil 1984 року) виявили у 44,9 % випадків.

Післяопераційна смертність становила 11,2 %. Найпоширенішим ускладненням у період після операції був ангіоспазм, який діагностовано за даними транскраніальної доплерографії у 50 пацієнтів (51,0 %). Хороший результат за шкалою наслідків Ренкіна досягнуто у 66,3 % пацієнтів.

Висновки. Мікрохірургічне лікування залишається ефективним методом лікування розриву аневризми ПСА, а позитивні результати залежать від віку, тяжкості стану, рівня свідомості, повторного розриву аневризми, термінів виконання операції, наявності та розмірів внутрішньомозкової гематоми, наявності та вираженості внутрішньошлуночкового крововиливу й ангіоспазму.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 16-22

Results of surgical treatment of patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms

I. O. Shkil

Anterior communicating artery aneurysms (ACoM A) are the most common type of intracranial aneurysms, accounting for approximately 35 % of all ruptured intracranial aneurysms.

The aim of this study was to evaluate the results of surgical treatment of patients with ruptured ACoM A aneurysms.

Materials and methods. The study included 98 patients who underwent surgical treatment for ruptured ACoM A aneurysms between 2008 and 2019 at the Uzhhorod Regional Center of Neurosurgery and Neurology and CNE "City Hospital of Emergency and Urgent Medical Care" of Zaporizhzhia City Council. The mean age of the patients was 47.8 ± 11.0 years, and 51.0 % were female.

Results. Upon admission to the hospital, 69.3 % of patients with ruptured ACoM A aneurysms were conscious. The level of consciousness was influenced by the presence and size of an intracerebral hematoma, the severity of intraventricular blood circulation due to its presence, and the prevalence of angiospasm. Aneurysms of average size (6–15 mm according to the classification of G. Yasargil, 1984) were found in 44.9 % of cases.

Postoperative mortality was 11.2 %. Postoperative vasospasm was the most common complication, occurring in 51.0 % of the patients. A good outcome in accordance with the modified Rankin Scale (mRS) was achieved in 66.3 % of the patients.

Conclusions. Surgical treatment remains an effective treatment for ruptured ACoM A aneurysms, with favorable outcomes, which depend on age, serious condition of the patient, level of consciousness, re-rupture of the aneurysm, timing of the surgical operation, presence and size of intracerebral hematoma, presence and intensity of intraventricular hemorrhage, presence and intensity of angiospasm.

Modern medical technology. 2023;(2):16-22

Внутрішньочерепні аневризми виявляють орієнтовно у 0,2–7,9 % населення [1,2]. У майже 80 % випадків першою ознакою внутрішньочерепної аневризми є субарахноїдальний крововилив (САК), при цьому 3–4 % виявляють випадково, під час діагностики за іншими показаннями. Аневризми також можуть виявлятися симптомами компресії структур головного мозку [2–4]. 3-поміж виявлених церебральних аневризм майже 90 % мають діаметр менше ніж 10 мм, розташовані в передньому півкільці артеріального кола головного мозку [5]. За формою розрізняють мішкоподібні та веретеноподібні аневризми; за будовою стінки – справжні, несправжні та розшаровані [6,14].

Патогенез внутрішньочерепних аневризм остаточно не вивчений і є предметом постійних досліджень. Історично такі типи аневризм вважали вродженою вадою, однак сьогодні цю теорію ставлять під сумнів [7–9]. Вважають, що роль гемодинамічного стресу, який виникає у стінці мозкової судини (Wall Shear Стрес, WSS), спричиняє утворення аневризм [10]. Мішкоподібні аневризми індуковані на експериментальних моделях тварин, впливаючи гемодинамічними факторами [11].

Аневризми ПСА також пов'язані з високим ризиком повторної кровотечі, що робить їх швидке лікування необхідним. Мікрохірургічне кліпсування було основою лікування розриву аневризми ПСА, але все ще тривають дебати щодо оптимального часу операції та вибору хірургічної техніки.

Мета роботи

Оцінити результати хірургічного лікування хворих із розривом аневризми ПСА.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 98 пацієнтів (48 чоловіків і 50 жінок) віком від 20 до 72 років (середній вік – $47,8 \pm 11,0$ року) з аневризмами ПСА, яких прооперували протягом 2008–2019 рр. у КНП «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» ЗОР (м. Ужгород) та у КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя).

Зібрали такі відомості: демографічні дані пацієнтів, клінічна картина, розмір і розташування аневризми, хірургічна техніка, інтраопераційні, післяопераційні ускладнення, функціональний результат під час виписки. Функціональний результат оцінювали за шкалою результатів Глазго (GOS).

Згідно з клінічними протоколами надання невідкладної медичної допомоги хворим з геморагічним інсультом, аневризми верифікували за допомогою комп'ютерної томографії судин голови та шиї (ком'ютерний томограф Toshiba «Astelion», 2016 року випуску, № 4CC162106), селективної церебральної ангиографії (ангиографічна установка General Energy Optima IGS 330, 2019 року випуску, № 80071260314) та МРТ ангиографії судин головного мозку (i_Open 0,36 T, 2005 року випуску,

№ Тос102633006). Дослідження церебральної гемодинаміки здійснили методом транскраніальної доплерографії (ультразвукова діагностична система «Philips HD7», 2014 року випуску, № 69935).

Статистично результати опрацювали за допомогою статистичної програми R, версія 4.0.0, що поширюється за вільною ліцензією GNU General Public License 3, а також програми Microsoft Office Excel 2007.

Результати

Результати мікрохірургічного лікування аневризм ПСА залежали від терміну надходження пацієнтів до стаціонара після дебюту захворювання і термінів здійснення операцій. У перші три доби після виникнення субарахноїдального крововиливу надійшли 18 (18,4 %) пацієнтів із розірваними аневризмами цієї локалізації, протягом 4–8 діб – 62 (63,3 %), протягом 9–14 діб – 12 (12,2 %) хворих, пізніше ніж 14 діб – 6 (6,1 %). Мікрохірургічне кліпсування аневризм ПСА здійснили усім 98 пацієнтам. У двох пацієнтів через виражений набряк головного мозку оперативне втручання закінчилось декомпресивною трепанацією черепа. Результати хірургічного лікування оцінювали за шкалою наслідків Ренкіна (рис. 1).

Під час аналізу результатів мікрохірургічного лікування статистично достовірної залежності від статі пацієнтів не виявили ($\chi^2 = 0,66$, $p = 0,883$).

Для дослідження зв'язку між результатами лікування і віком пацієнтів поділили на групи: від 20 до 30 років, від 31 до 40 років, від 41 до 50 років, від 51 до 60 років і старших за 60 років. Виявили достовірну різницю за результатами лікування і віком пацієнтів із цих груп під час виписки зі стаціонара. З віком кількість хороших результатів зменшувалась з 66,7 % до 14,3 %, помірна інвалідизація – з 33,3 % до 21,4 %, а летальність зростала із 8,3 % до 50,0 %. Встановили вірогідну залежність результатів хірургічного лікування від віку хворих ($\chi^2 = 36,06$, $p = 0,000317$).

Стан пацієнтів перед операцією оцінювали за шкалою Hunt-Hess. Результати: 36 (36,7 %) хворих відповідали 1 ступеню; 43 (43,8 %) – 2 ступеню, 10 (10,2 %) – 3 ступеню; 6 (6,1 %) – 4 ступеню, 3 (3,2 %) пацієнти – 5 ступеню.

Тяжкість стану пацієнтів за шкалою Hunt-Hess перед операцією впливала на результати мікрохірургічного лікування ($\chi^2 = 79,07$, $p < 0,00001$). Так, 97,2 % хворих із 1 ступенем мали хороші результати, а летальних випадків не було. Всі пацієнти із 5 ступенем померли. У пацієнтів із 2 ступенем хороші результати визначили у 60,5 % випадків, а післяопераційна летальність становила 2,3 %; у хворих із 3 ступенем хороші результати були у 40,0 %, післяопераційна летальність у цій групі – 30,0 %. У пацієнтів 4 і 5 ступенів різко збільшувалась післяопераційна летальність і інвалідизація за шкалою Hunt-Hess порівняно з пацієнтами 1–3 ступенів.

Для оцінювання тяжкості стану всім пацієнтам перед мікрохірургічним втручанням оцінювали рівень свідомості

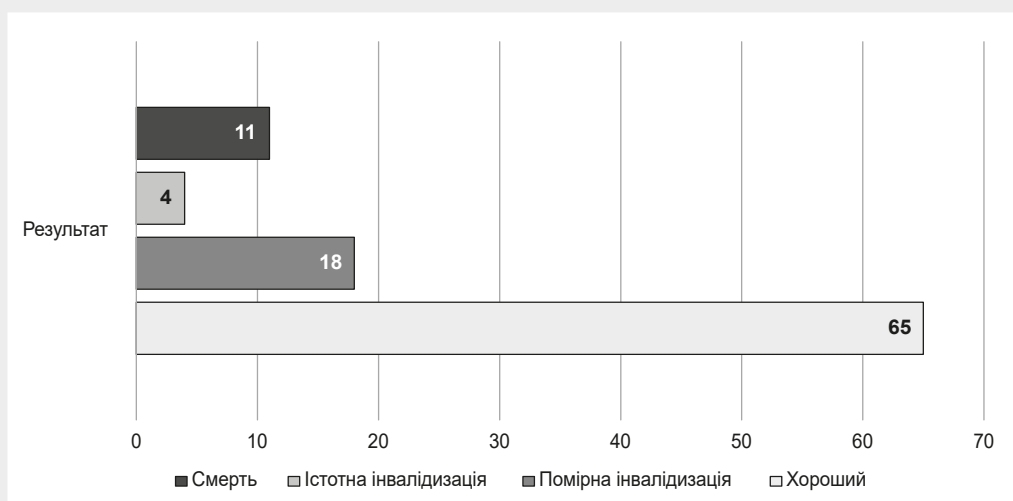


Рис. 1. Результати мікрохірургічного лікування аневіризм ПСА на час виписки хворих зі стаціонара.

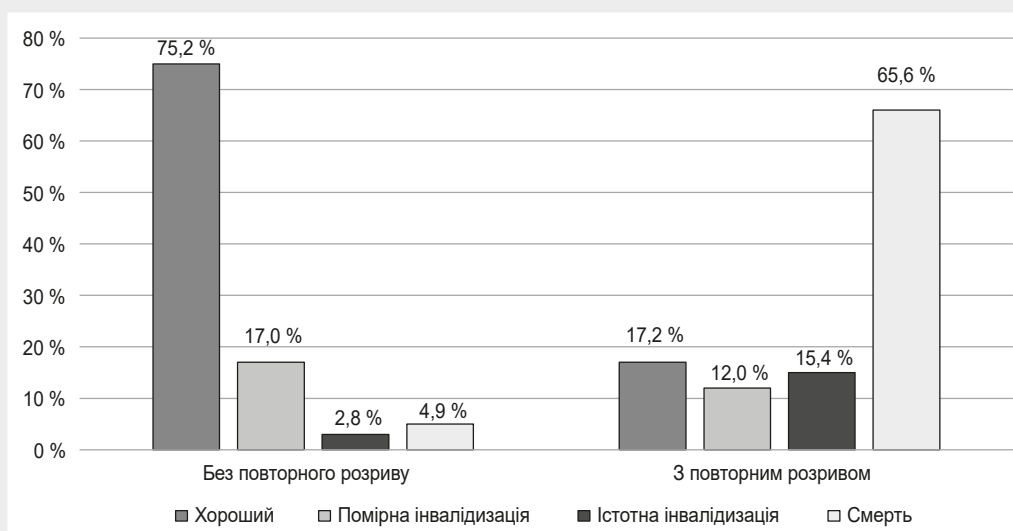


Рис. 2. Результати мікрохірургічного лікування хворих з і без повторних розривів, n = 98.

мости за шкалою ком Глазго: 68 (69,3 %) хворих мали свідомість 15 балів, 26 (26,5 %) – 12–14 балів, 4 (4,2 %) випадки – менше ніж 11 балів. Виражене порушення свідомості викликане ангіоспазмом, масивним САК, внутрішньомозковою гематомою. Погіршення рівня свідомості діагностували у 10 пацієнтів, зумовлене повторним розривом аневіризм та вираженим ангіоспазмом.

Встановлено зв'язок між рівнем свідомості і результатами хірургічного лікування ($\chi^2 = 58,49$, $p < 0,00001$). Так, пацієнти з ясною свідомістю мали нульову летальність, у групі пацієнтів із порушенням свідомості 11–14 балів летальність становила 30,8 %, а в групі пацієнтів із вираженим порушенням свідомості летальність зростала до 75,0 %. Різке погіршення результатів мікрохірургічного лікування спостерігали у хворих із рівнем свідомості нижче ніж 14 балів: зростав рівень смертності з 30,8 % до 75,0 % і зменшувались хороші результати операцій з 26,9 % майже до 0 %.

Під час перебування у стаціонарі у 15 пацієнтів до операції відбувся повторний розрив аневіризм. Після повторного розриву стан пацієнтів суттєво погіршувався через виникнення поширеного ангіоспазму, збільшення розмірів внутрішньомозкових гематом та дислокації серединних структур, а також внаслідок масивніших внутрішньошлуночкових крововиливів. Відповідно, результати мікрохірургічного лікування аневіризм ПСА достовірно залежали від кількості крововиливів. У пацієнтів із повторними розривами результати оперативного лікування були хорошими тільки у 17,2 % випадків, істотна інвалідизація – у 15,4 %, помірна інвалідизація – у 11,8 %, смертність – 65,6 % випадків. У пацієнтів з одним епізодом субарахноїдального крововиливу хороші результати після операцій визначали у 75,2 % випадків, істотну інвалідизацію – у 2,8 %, помірну інвалідизацію – у 17,1 %, смертність становила 4,9 %. Різниця між цими двома групами пацієнтів показана на діаграмі (рис. 2).

Отже, результати лікування хворих із повторним розривом аневризм ПСА були достовірно гіршими, а смертність більша, ніж у групі з одним випадком субарахноїдального крововиливу. Різниця результатів післяопераційного лікування є значною, тому слід вживати всіх заходів, щоб закрити аневризму та запобігти повторній кровотечі з неї внаслідок повторного розриву, який є одним із основних факторів, що впливають на результат операції та лікування.

Мікрохірургічне закриття аневризм ПСА від першого розриву у 98 пацієнтів здійснили у термін від 1 до 45 днів. 3-поміж усіх оперативних втручань 90 % виконали у 14-денний термін від розриву аневризми. Більшість відтермінованих операцій здійснили внаслідок пізнього надходження пацієнтів у стаціонар. У хворих із повторним розривом доопераційний період тривав від 1 до 10 днів, у середньому – 7 днів. Відтермінування операції після повторного розриву пов'язано з необхідністю стабілізації загального стану пацієнтів і високим ризиком інтраопераційних ускладнень.

У перші три доби від розриву аневризми ПСА прооперовано 18 (18,3 %) хворих. Перед операцією тяжкість пацієнтів оцінили за шкалою Hunt-Hess, встановили: 2 (11,1 %) випадки – з 1 ступенем тяжкості, 7 (38,9 %) – з 2 ступенем, 3 (16,7 %) хворих – із 3 ступенем, 3 (16,7 %) – із 4 ступенем, 3 (16,7 %) – із 5 ступенем тяжкості. Із 98 пацієнтів 30 (30,6 %) прооперовано на 4–7 добу після дебюту захворювання – розриву аневризми ПСА. Розподіл хворих за шкалою Hunt-Hess: 4 (13,3 %) пацієнти – з 1 ступенем тяжкості, 19 (63,3 %) – з 2 ступенем, 4 хворих (13,3%) – з 3 ступенем, 3 (10,0 %) – з 4 ступенем тяжкості.

На 8–14 добу від моменту розриву аневризми прооперовано 40 пацієнтів (40,8 %). За шкалою Hunt-Hess, 22 (55,0 %) хворих були з 1 ступенем тяжкості, 15 (37,5 %) – з 2 ступенем, 3 (7,5 %) пацієнти – з 3 ступенем тяжкості. Після 14 діб від розриву аневризми ПСА мікрохірургічне закриття здійснили 10 хворих, із них 8 пацієнтів (80,0 %) мали 1 ступінь тяжкості, 2 (20,0 %) – 2 ступінь тяжкості. Серед цих пацієнтів не було осіб із повторним розривом аневризми. Групи хворих, оперованих у різні періоди, достовірно відрізнялись за ступенем тяжкості ($\chi^2 = 43,51$, $p = 0,000019$).

У перші три доби від розриву аневризми здійснили мікрохірургічне лікування найтяжчим пацієнтам. Після трьох діб і пізніше хірургічне втручання виконали хворим у компенсованому та субкомпенсованому станах із наступним дообстеженням і ретельним плануванням мікрохірургічної тактики. Після 14 діб були прооперовані найменш тяжкі пацієнти, які з різних причин потрапили у стаціонар у віддалені терміни після розриву аневризми. Ця група хворих перебувала у стабільному стані.

Порівняли результати мікрохірургічного лікування хворих із розривом аневризм ПСА залежно від термінів виконання оперативного втручання. У пацієнтів, оперованих у перші 3 доби від САК, післяопераційна летальність

становила 27,8 %, хороші результати мали тільки 55,6 %. А у хворих, що оперовані після 14 доби, результати операцій значно кращі: летальність становила 10,0 %, хороші результати – 80,0 %. Досить хорошими були результати у пацієнтів, оперованих з 8 до 14 доби від розриву аневризми: хороші результати визначили у 75,0 % хворих, смертність становила 5,0 %. Проте у цій групі зросла кількість пацієнтів з істотним неврологічним дефіцитом в післяопераційному періоді. Різниця між результатами мікрохірургічного лікування між групами пацієнтів, оперованих у різні проміжки часу від субарахноїдального крововиливу, вірогідна ($\chi^2 = 14,39$, $p = 0,109$).

Висока летальність (27,8 %) та інвалідизація (16,7 %) у хворих, оперованих у перші три доби від крововиливу, пов'язані з тяжкістю стану пацієнтів за шкалою Hunt-Hess, переважно 4–5 ступені. У пацієнтів із тяжкістю стану 4–5 ступенів оперативні втручання здійснили за життєвими показаннями, найчастіше у зв'язку з наявністю великої внутрішньомозкової гематоми, що призводила до дислокації серединних структур та компресії стовбура головного мозку.

Виявили залежність результатів хірургічного лікування від характеру внутрішньочерепного крововиливу перед операцією та вираженості, поширеності ангіоспазму. Пацієнти з ускладненим САК мали гірші результати і вищу летальність порівняно з неускладненим крововиливом. Результати мікрохірургічного лікування аневризм ПСА достовірно залежали від наявності та розмірів внутрішньомозкової гематоми ($\chi^2 = 26,92$, $p = 0,000150$). За наявності гематоми хороший результат лікування зафіксували у 54 (79,4 %) хворих, помірною інвалідизація – у 10 (14,7 %), істотна інвалідизація – у 1 (1,5 %); зареєстрували 3 (4,4 %) летальні випадки.

У пацієнтів із об'ємом гематоми понад 20 см³ визначили високу смертність (50 %) та інвалідизацію (25 %), хороші результати – у 25 %. Формування внутрішньомозкової гематоми під час розриву аневризм ПСА призводить до зростання смертності з 4,4 % до 50,0 %. Крім того, наявність гематоми збільшувала кількість пацієнтів з істотною неврологічною симптоматикою серед оперованих до 25,0 %.

Внутрішньомозкова гематома у 24,5 % призводила до дислокації серединних структур головного мозку. Результати мікрохірургічного лікування при дислокаційному синдромі значно погіршувались ($\chi^2 = 26,69$, $p < 0,00001$), смертність зростала з 5,4 % до 29,2 %, істотна інвалідизація – з 1,4 % до 12,5 %, помірною інвалідизація – з 13,5 % до 33,3 %, а частота хороших результатів зменшувалась з 79,7 % до 25,0 %.

Аналіз результатів мікрохірургічного лікування з внутрішньомозковими гематомами у хворих з аневризмами ПСА не виявив достовірної залежності від вираженості дислокації серединних структур. Імовірно, це пов'язано з невеликою кількістю пацієнтів, яких досліджували за цим критерієм.

Результати мікрохірургічного лікування вірогідно залежали від наявності та вираженості внутрішньошлу-

Таблиця 1. Результати мікрохірургічного лікування залежно від наявності та вираженості ангіоспазму, діагностованого на ТКДГ

Результати лікування	Ангіоспазм			Кількість хворих
	Немає	Помірний	Виражений	
Хороший	29 (85,3 %)	21 (75,0 %)	4 (23,5 %)	54 (68,4 %)
Помірна інвалідизація	4 (11,8 %)	4 (14,3 %)	6 (35,3 %)	14 (17,7 %)
Істотна інвалідизація	0 (0 %)	1 (3,6 %)	2 (11,8 %)	3 (3,8 %)
Веgetативний стан	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Летальний випадок	1 (2,9 %)	2 (7,1 %)	5 (29,4 %)	8 (10,1 %)
Всього	34 (100 %)	28 (100 %)	17 (100 %)	79 (100 %)

Аналіз таблиці пов'язаний із критеріями $\chi^2 = 22,80$, $p = 0,000868$.

ночкового крововиливу (ВШК), тяжкість якого оцінювали за шкалою Graeb ($\chi^2 = 39,51$, $p < 0,00001$). У пацієнтів без внутрішньошлуночкового крововиливу хороший результат визначили у 55 (78,6 %) випадках, помірну інвалідизацію – у 11 (15,7 %), істотну інвалідизацію – у 2 (2,9 %); померли 2 (2,9 %) хворих. Встановлено, що при більшій вираженості ВШК збільшувалась післяопераційна смертність і зменшувалась кількість хороших результатів. Всі пацієнти із ВШК з Graeb 5 померли, а з Graeb 3–4 смертність становила 37,5 %, істотна інвалідизація – 12,5 %, хороші результати – 50,0 %.

Наявність ангіоспазму в пацієнтів з аневризмами ПСА до операції та у післяопераційному періоді значущо впливала на результати мікрохірургічного втручання ($\chi^2 = 22,80$, $p = 0,000868$). Так, у хворих без ангіоспазму хороший результат зафіксували у 29 (85,3 %) випадках, помірну інвалідизацію – у 4 (11,8 %); зареєстрували 1 (2,9 %) летальний випадок. Водночас із вираженим ангіоспазмом, діагностованим за допомогою транскраніальної доплерографії (ТКДГ), хороший результат був тільки у 4 (23,5 %) хворих, помірна інвалідизація – у 6 (35,3 %), істотна інвалідизація – у 2 (11,8 %), летальних випадків – 5 (29,4 %) (табл. 1).

Під час мікрохірургічного втручання з приводу закриття МА ПСА у 12 (12,2 %) пацієнтів спостерігали інтраопераційний розрив аневризми з вираженою кровотечею. У 2 хворих розрив аневризми під час хірургічної маніпуляції призвів до набряку головного мозку, що ускладнювало маніпуляції у глибині операційного поля. Набряк головного мозку незначний, медикаментозно скорегований внутрішньовенним введенням 15 % розчину манітолу. У цих випадках оперативне втручання завершилось встановленням кісткового фрагмента черепа на місце з наступною фіксацією; в одного з пацієнтів виявили виражений ангіоспазм, що спричинив летальний наслідок на 10 добу.

Проаналізували залежність результатів операцій від наявності інтраопераційної кровотечі з аневризми ПСА. Значущої статистичної залежності між результатами мікрохірургічного втручання та повторним розривом аневризми під час операції не виявлено ($\chi^2 = 3,62$, $p = 0,306$). Проте летальність у групі оперованих хворих, у яких під час операції спостерігали повторну кровотечу

з розірваної аневризми, вища, ніж в інших пацієнтів ($\chi^2 = 1,27$, $p = 0,260$).

При мікрохірургічному закритті аневризм ПСА у пацієнтів з інтраопераційною кровотечею, спричиною повторним розривом, результати лікування були гіршими, а летальність вищою через розвиток набряку головного мозку та посилення ішемії. Під час вираженої кровотечі в цій ситуації значно ускладнювалось виділення шийки аневризми та збереження важливих перфорантів. Це призводило до збільшення тривалості тракції певних частин півкуль головного мозку, посилення та поширення ангіоспазму, поглиблення ішемії та збільшення тривалості операції. Щоб зупинити кровотечу під час мікрохірургічного оперативного втручання, для кращої орієнтації в рані хірург змушений поспішно і терміново застосовувати тимчасове кліпування сегментів А1 з двох боків, без урахування анатомічних особливостей комплексу передньої мозкової та передньої сполучної артерій (ПМА-ПСА), що призводить до більш вираженої ішемії головного мозку та збільшує частоту виникнення неврологічного дефіциту в післяопераційному періоді.

За результатами превентивного кліпування виявили, що результати мікрохірургічного лікування не залежали від його виконання ($\chi^2 = 22,58$, $p = 0,00722$). Із 98 пацієнтів, яким здійснили кліпування мішкоподібної аневризми ПСА, 75 (76,5 %) хворим під час оперативного втручання накладали тимчасову кліпсу; 56 (74,7 %) хворим із 75 здійснили превентивне кліпування сегментів А1 з одного чи обох боків. У 12 (12,2 %) хворих визначили інтраопераційний розрив аневризми, тому накладання тимчасової кліпси було вимушеним заходом для припинення кровотечі. Середній час накладання тимчасової кліпси становив $6,96 \pm 4,90$ хвилини (від 1 до 25 хвилин).

Результати мікрохірургічного лікування не відрізнялись у хворих із різною тривалістю кліпування, якщо воно не перевищувало 15 хв. Накладання тимчасової кліпси більше ніж на 15 хв значно збільшувало частоту розвитку стійкого неврологічного дефіциту (табл. 2).

Обсяг оперативного втручання змінювався залежно від мікрохірургічної анатомії комплексу ПМА-ПСА. Не виявили залежність результатів операції від розміру аневризми, кількості камер, індексу аневризми.

Таблиця 2. Результати мікрохірургічного лікування хворих залежно від часу тимчасового кліпування ПМА

Результати лікування	Тривалість тимчасового кліпування у хвилиниках				Кількість хворих
	<5	5–9	10–14	>15	
Хороший	22 (88,0 %)	30 (78,9 %)	4 (50,0 %)	0 (0 %)	56 (74,7 %)
Помірна інвалідизація	0 (0 %)	3 (7,9 %)	1 (12,5 %)	2 (50,0 %)	6 (8,0 %)
Істотна інвалідизація	0 (0 %)	2 (5,3 %)	1 (12,5 %)	1 (25,0 %)	4 (5,3 %)
Веgetативний стан	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Летальний випадок	3 (12,0 %)	3 (7,9 %)	2 (25,0 %)	1 (25,0 %)	9 (12,0 %)
Всього	25 (100 %)	38 (100 %)	8 (100 %)	4 (100 %)	75 (100 %)

Обговорення

Результати мікрохірургічного лікування аневризм ПСА залежали від терміну надходження пацієнтів у стаціонар після дебюту захворювання і термінів проведення операцій. Розподіл пацієнтів за шкалою наслідків Ренкіна після мікрохірургічного лікування під час виписки зі стаціонара: у 65 (66,3 %) пацієнтів – хороший результат; у 18 (18,4 %) – помірна інвалідизація; у 4 (4,1 %) – істотна інвалідизація; 11 (11,2 %) пацієнтів померли. Стать пацієнтів не мала достовірного впливу на результати мікрохірургічного лікування ($\chi^2 = 0,66$, $p = 0,883$), але у чоловіків результати лікування дещо гірші. На наслідок після оперативного лікування впливав вік пацієнтів. Так, зі збільшенням віку кількість хороших результатів зменшилась з 66,7 % до 14,3 %, зросла летальність із 8,3 % до 50,0 %. У пацієнтів, старших за 60 років, летальність становила 50,0 %, а інвалідизація – 14,3 %. Отримані дані корелюють із тими, про які повідомляли в інших дослідженнях [12,13].

У пацієнтів з аневризмами ПСА на результати мікрохірургічного лікування впливала тяжкість стану за шкалою Hunt-Hess перед операцією ($\chi^2 = 79,07$, $p < 0,00001$). Так, 97,2 % хворих із 1 ступенем мали хороші результати, а летальних випадків не було. У пацієнтів із 4 і 5 ступенями різко збільшувалась післяопераційна летальність та інвалідизація порівняно з хворими з 1–3 ступенями за шкалою Hunt-Hess.

Рівень свідомості хворих впливав на результати лікування ($\chi^2 = 58,49$, $p < 0,00001$). Пацієнти у ясній свідомості мали нульову летальність, а в разі порушення свідомості 11–14 балів летальність становила 30,8 %, вираженого порушення свідомості – 75,0 %. Різке погіршення результатів мікрохірургічного лікування зафіксували у хворих із рівнем свідомості нижче за 14 балів.

Повторний розрив аневризми ПСА – основний фактор, що впливав на результати лікування хворих після операцій. Наслідки в пацієнтів вірогідно гірші, а смертність вища, ніж у групі з одним випадком субарахноїдального крововиливу. У пацієнтів із повторними розривами результати оперативного лікування були хорошими тільки у 17,2 %, смертність становила 65,6 %. Водночас у пацієнтів з одним епізодом субарахноїдального крововиливу хороші результати після операцій визначали у 75,2 % випадків, смертність становила 4,9 %. Рівень хірургічної смертності в цьому дослідженні можна по-

рівняти з показниками смертності, про які повідомляли в інших дослідженнях хірургічного лікування розривів аневризм ПСА [15].

Результати мікрохірургічного лікування аневризм ПСА достовірно залежали від термінів проведення операцій ($\chi^2 = 14,39$, $p = 0,109$). У пацієнтів, оперованих у перші 3 доби від САК, післяопераційна летальність вища в 2,8 раза порівняно з хворими, оперованими після 14 доби. Хороші результати зафіксували в пацієнтів, оперованих з 8 до 14 доби від розриву аневризми, – 75,0 % випадків, смертність становила 5,0 %. Висока летальність та інвалідизація хворих, оперованих у перші три доби від крововиливу, пов'язана з тяжкістю стану пацієнтів за шкалою Hunt-Hess. У цієї групи пацієнтів оперативні втручання виконували найчастіше за життєвими показаннями.

Наявність і розміри внутрішньомозкової гематоми значно впливали на результати лікування ($\chi^2 = 26,92$, $p = 0,000150$). Формування внутрішньомозкової гематоми при розриві аневризм ПСА призводить до збільшення смертності з 4,4 % до 50,0 % та посилення істотної неврологічної симптоматики до 25,0 %. Результати мікрохірургічного лікування за наявності дислокаційного синдрому значно погіршувались ($\chi^2 = 26,69$, $p < 0,00001$), смертність зростала до 29,2 %, що є подібним до результатів попередніх досліджень [16].

Наслідки в пацієнтів за шкалою Ренкіна на час виписки достовірно залежали від наявності та вираженості внутрішньошлуночкового крововиливу, тяжкість якого оцінювали за шкалою Graeb. Встановлено, що при більшій вираженості ВШК збільшувалась післяопераційна смертність і зменшувалась кількість хороших результатів. Усі пацієнти з ВШК з Graeb 5 померли, а з Graeb 3–4 смертність становила 37,5 %.

Результати мікрохірургічного лікування аневризм ПСА залежали від наявності та вираженості ангіоспазму судин головного мозку до операції. У хворих із вираженим ангіоспазмом летальність становила 29,4 %, хороший результат зафіксували тільки у 23,5 %. Тому можна зробити висновок, що у пацієнтів із вираженим ангіоспазмом мікрохірургічне закриття аневризм слід відкласти до його зменшення, контрольованого за допомогою траскраніальної доплерографії.

Значної статистичної залежності між результатами мікрохірургічного втручання та повторним розривом ане-

вризми під час операції не виявлено ($\chi^2 = 3,62$, $p = 0,306$). Однак летальність у групі оперованих хворих, у яких під час операції виявили повторну кровотечу з розірваної аневризми, достовірно вища, ніж в інших пацієнтів. Під час мікрохірургічного закриття аневризм ПСА у пацієнтів з інтраопераційною кровотечею, спричиненою повторним розривом, летальність вища через виникнення набряку головного мозку та посилення ішемії. Результати лікування не відрізнялись у хворих із різною тривалістю кліпування, якщо воно не перевищувало 15 хв. Накладання тимчасової кліпси більше ніж на 15 хв значно збільшувало частоту розвитку стійкого неврологічного дефіциту.

Не виявили залежність результатів операції від розміру аневризми, кількості камер, індексу аневризми.

Висновки

1. Раннє хірургічне втручання, швидка діагностика й лікування післяопераційних ускладнень, як-от вазоспазму, мають вирішальне значення для покращення результатів у пацієнтів із розривом аневризми ПСА.

2. Достовірний вплив на результати хірургічного лікування розриву аневризми ПСА мають такі фактори: вік, тяжкість стану, рівень свідомості, повторний розрив аневризми, терміни проведення операції, наявність та розміри внутрішньомозкової гематоми, наявність і вираженість внутрішньошлуночкового крововиливу, ангіоспазму.

3. Хороший результат за шкалою наслідків Ренкіна досягнуто у 66,3 % пацієнтів. Це сприятливий результат, який можна порівняти з даними, про які повідомляли в інших дослідженнях хірургічного лікування розривів аневризм ПСА.

Перспективи подальших досліджень. Хоча короткострокові результати хірургічного лікування розриву аневризми ПСА загалом сприятливі, подальші дослідження слід зосередити на вивченні віддалених результатів для визначення факторів, що на них впливають. Необхідне розроблення прогностичних моделей для ідентифікації пацієнтів із високим ризиком поганих результатів після хірургічного лікування розриву аневризми ПСА, що можуть допомогти ухвалити рішення щодо лікування та покращити результати для пацієнтів.

Відомості про автора:

Шкіль І. О., лікар-нейрохірург вищої категорії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.
ORCID ID: 0009-0004-9979-1152

Information about the author:

Shkil I. O., MD, Neurosurgeon of Higher Attestation Category, Municipal Non-Commercial enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

References

- [1] Ignacio KHD, Pascual JSG, Factor SJV, Khu KJO. A meta-analysis on the prevalence of anxiety and depression in patients with unruptured intracranial aneurysms: exposing critical treatment gaps. *Neurosurg Rev.* 2022;45(3):2077-85. doi: 10.1007/s10143-022-01768-6.
- [2] Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. 9th ed. New York: Thieme; 2019. 1784 p.
- [3] Hollands LJ, Vergouwen MDI, Greving JP, Wermer MJH, Rinkel GJE, Algra AM. Management decisions on unruptured intracranial aneurysms before and after implementation of the PHASES score. *J Neurol Sci.* 2021;422:117319. doi: 10.1016/j.jns.2021.117319.
- [4] Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Pierscianek D, Dammann P, Wrede KH, et al. Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(4):848-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020342.
- [5] Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112. doi: 10.1159/000346087.
- [6] Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD003085. doi: 10.1002/14651858.CD003085.pub3.
- [7] Gawlitza M, Soize S, Barbe C, le Clainche A, White P, Spelle L, et al. Aneurysm Characteristics, Study Population, and Endovascular Techniques for the Treatment of Intracranial Aneurysms in a Large, Prospective, Multicenter Cohort: Results of the Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(3):517-23. doi: 10.3174/ajnr.A5991.
- [8] Saeedi M, Shamloo A, Mohammadi A. Fluid-Structure Interaction Simulation of Blood Flow and Cerebral Aneurysm: Effect of Partly Blocked Vessel. *J Vasc Res.* 2019;56(6):296-307. doi: 10.1159/000503786.
- [9] Fukuda M, Aoki T. Molecular Basis for Intracranial Aneurysm Formation. In: Fandino J, Marbacher S, Fathi A-R, Muroi C, Keller E, editors. *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage: Towards Experimental and Clinical Standardisation* [Internet]. Cham: Springer; 2015 [cited 2023 Apr 26]. p. 13–5. Available from: 10.1007/978-3-319-04981-6_2.
- [10] Samuel N, Radovanovic I. Genetic basis of intracranial aneurysm formation and rupture: clinical implications in the postgenomic era. *Neurosurg Focus.* 2019;47(1):E10. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19204.
- [11] Bakker MK, van der Spek RAA, van Rheeunen W, Morel S, Bourcier R, Hostettler IC, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysms identifies 17 risk loci and genetic overlap with clinical risk factors. *Nat Genet.* 2020;52(12):1303-13. doi: 10.1038/s41588-020-00725-7.
- [12] Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, Gajjala H, Kela I, Kakarala CL, et al. Surgical Clipping Versus Endovascular Coiling in the Management of Intracranial Aneurysms. *Cureus.* 2021;13(12):e20478. doi: 10.7759/cureus.20478.
- [13] Kumar P, Jain SK, Sinha VD, Srivastava T. Anterior communicating artery aneurysm clipping versus coiling: a comparative study of 50 cases. *Romanian Neurosurgery.* 2017;31(3):368-77. doi: 10.1515/romneu-2017-0060.
- [14] Chen J, Li M, Zhu X, Chen Y, Zhang C, Shi W, et al. Anterior Communicating Artery Aneurysms: Anatomical Considerations and Microsurgical Strategies. *Front Neurol.* 2020;11:1020. doi: 10.3389/fneur.2020.01020.
- [15] Sorenson TJ, Mendes Pereira V, Rangel Castilla L, Hilditch CA, Nicholson PJ, Brinjikji W. Treatment of anterior cerebral artery and anterior communicating artery aneurysms with flow-diversion devices: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Sci.* 2020;64(2):200-5. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04633-7.
- [16] Pietrantonio A, Trungu S, Delfini R, Raco A. Microsurgical Treatment of Anterior Communicating Artery Aneurysms: A 20-year Single-institution Experience. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020;81(1):33-43. doi: 10.1055/s-0039-1685507.

Мініінвазивні технології в лікуванні пацієнтів із гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю

П. В. Іванчов^{A,E,F}, О. І. Лісов^{*C,D,E}, Є. Є. Переш^{B,C,E}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

спайкова хвороба
очеревини, гостра
тонкокишкова
непрохідність,
лапароскопічний
вісцероліз.

Key words:

peritoneal adhesion disease,
intestinal obstruction,
laparoscopy, viscerolysis.

Надійшла до редакції /
Received: 11.04.2023

Після доопрацювання /
Revised: 24.04.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 02.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:
lissoviaha@gmail.com

Використання сучасних технологій у хірургії дає змогу активно проводити оперативні втручання, однак водночас підвищується кількість пацієнтів зі спайковою хворобою очеревини. Пацієнти з гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю становлять близько 70,0 %. Гостра спайкова тонкокишкова непрохідність посідає провідне місце з-поміж механічних форм кишкової непрохідності та сягає 63,0–80,0 % випадків, а летальність становить 5,1–8,4 %.

Мета роботи – удосконалення мініінвазивних технологій у лікуванні пацієнтів зі спайковою тонкокишковою непрохідністю.

Матеріали та методи. Проведено лікування пацієнтів з гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю за період з 2017 до 2020 рр. З 169 обстежених 120 (71,0 %) пацієнтам виконано хірургічне втручання, 49 (29,0 %) хворим здійснили консервативне лікування з позитивним результатом.

Основна група – 99 (58,6 %) пацієнтів зі спайковою тонкокишковою непрохідністю, в яких застосовували мініінвазивні технології лікування. До групи порівняння увійшли 70 (41,4 %) пацієнтів із гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю, яким призначили лікування традиційними методами.

Результати. Базуючись на клініко-лабораторних та інструментальних результатах досліджень 169 пацієнтів, в ургентному порядку прооперовано 21 (12,4 %) хворого: 7 (10,0 %) осіб групи порівняння та 14 (14,1 %) з основної групи. Мініінвазивне оперативне втручання здійснили 45 (45,5 %) пацієнтам основної групи: у 29 (29,3 %) хворих із вісцеролізом, конверсія виконана в 16 (16,2 %) випадках.

Серединна лапаротомія виконана 54 (54,5 %) пацієнтам основної групи, 70 (100,0 %) особам із групи порівняння.

При порівняльному аналізі результатів лікування пацієнтів враховували ускладнення гострої спайкової тонкокишкової непрохідності та ускладнення післяопераційного періоду. Градацію післяопераційних ускладнень здійснили згідно з класифікацією P. A. Clavien та D. Dindo (2009), за якою визначили статистично значущу різницю груп дослідження: 14 (14,1 %) в основній та 23 (32,8 %) у групі порівняння з перевагою ускладнень III, IV та V ступенів. Релапаротомія виконана 5 (7,1 %) пацієнтам групи порівняння та 2 (2,0 %) хворим основної групи. Летальність знизилася з 6 (8,5 %) у групі порівняння до 2 (2,0 %) в основній групі.

Висновки. Використання удосконаленого підходу в діагностиці та лікуванні хворих на гостру спайкову тонкокишкову непрохідність забезпечило покращення результатів хірургічного лікування. Застосування мініінвазивних технологій у діагностиці та лікуванні дало змогу знизити частоту розвитку післяопераційних ускладнень з 32,8 % до 14,1 %, рівень летальності – з 8,5 % до 2,0 %, що підтверджує ефективність використання мініінвазивних хірургічних технологій у лікуванні хворих на гостру спайкову тонкокишкову непрохідність.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 23-26

Mini-invasive technologies in the treatment of patients with acute adhesive small intestinal obstruction

P. V. Ivanchov, O. I. Lissov, Ye. Ye. Peresh

Modern technologies in surgery lead to an increase in the number of surgical interventions, which in turn increases the number of patients with peritoneal adhesions disease. Patients with acute adhesive small intestinal obstruction make up to 70 %. Acute adhesive small intestinal obstruction takes the leading place among mechanical forms of intestinal obstruction and reaches 63–80 %, and the mortality rate is 5.1–8.4 %.

The aim. Improvement of minimally invasive technologies in the treatment of patients with adhesive small intestinal obstruction.

Materials and methods. The main group – 99 (58.6 %) patients with adhesions of the small intestine, who underwent minimally invasive treatment technologies. The comparison group included 70 (41.4 %) patients with acute adhesion small intestinal obstruction, who were treated with traditional methods.

Results. Based on clinical laboratory and instrumental research results, 21 (12.4 %) patients out of 169 patients underwent emergency surgery: 7 (10.0 %) patients of the comparison group and 14 (14.1 %) patients of the main group. Minimally invasive surgical intervention was performed in 45 (45.5 %) patients of the main group with viscerolysis in 29 (29.3 %) patients and conversion was performed in 16 (16.2 %) patients. Median laparotomy was performed in 54 (54.5 %) patients of the main group and in 70 (100.0 %) patients of the comparison group.

The complications of acute adhesive small intestinal obstruction and the complications of the postoperative period in the comparative analysis of the results of the treatment of patients were taken into account. The grading of postoperative complications was carried out in accordance with the classification of P. A. Clavien and D. Dindo (2009), according to which a statistically significant difference is noted in the studied groups: 14 (14.1 %) of the main group and 23 (32.8 %) of the comparison group, III, IV and V degrees of complications were preferred. Relaparotomy was performed in 5 (7.1 %) patients of the comparison group and in 2 (2.0 %) patients of the main group. Mortality decreased from 6 (8.5 %) in the comparison group to 2 (2.0 %) in the main group.

Conclusions. The use of an improved approach in diagnostics and treatment of patients with acute adhesion small intestinal obstruction ensured improved results of surgical treatment. The use of mini-invasive technologies in diagnosis and treatment made it possible to reduce the frequency of postoperative complications from 32.8 % to 14.1 %, the mortality rate from 8.5 % to 2.0 %, which confirms the effectiveness of the use of mini-invasive technologies in the treatment of patients with acute adhesion small intestinal obstruction.

Modern medical technology. 2023;(2):23-26

Використання сучасних технологій у хірургії дає змогу активно проводити оперативні втручання, однак водночас підвищується кількість пацієнтів зі спайковою хворобою очеревини [1–3], яка може мати перебіг гострої спайкової тонкокишкової непрохідності [4–6]. Кількість хворих, які в анамнезі мають перенесені хірургічні втручання на органах черевної порожнини та госпіталізовані на стаціонарне лікування, становить близько 2,0 % [7–9]. Пацієнти з гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю становлять близько 70,0 % [10–12]. Гостра спайкова тонкокишкова непрохідність посідає провідне місце з-поміж механічних форм кишкової непрохідності та сягає 63,0–80,0 % випадків, а летальність становить 5,1–8,4 % [13].

Залишається досить актуальним питання вдосконалення методів лікування таких пацієнтів і використання мініінвазивних технологій у діагностиці й лікуванні.

Мета роботи

Удосконалення мініінвазивних технологій у лікуванні пацієнтів зі спайковою тонкокишковою непрохідністю.

Матеріали і методи дослідження

На базах кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця проведено лікування пацієнтів з гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю за період з 2017 до 2020 рр. З 169 обстежених 120 (71,0 %) пацієнтам здійснили хірургічне втручання, 49 (29,0 %) хворим – консервативне лікування з позитивним результатом. Основна група – 99 (58,6 %) пацієнтів зі спайковою тонкокишковою непрохідністю,

в яких застосовували мініінвазивні технології лікування. До групи порівняння увійшли 70 (41,4 %) хворих із гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю, яким призначили лікування традиційними методами, як-от серединна лапаротомія, вісцероліз, відновлення анатомічного розташування кишківника, трансазальна інтубація тонкої кишки, декомпресія шлунка (відповідно до «Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з гострою непрохідністю кишківника») [14].

Рентгенологічне дослідження (оглядова рентгенографія на апаратах діагностичних стаціонарних РДК-ВСМ та ТУР D) органів черевної порожнини здійснили 169 (100,0 %) пацієнтам, інформативність становила 83,4 %; не було будь-яких рентгенологічних ознак кишкової непрохідності у 21 (21,2 %) випадку основної групи та 7 (10,0 %) групи порівняння.

Ультразвукове дослідження (апарат Canon Xario 200 із застосуванням конвексного та лінійного датчиків) органів черевної порожнини виконано 147 (86,9 %) пацієнтам із визначенням синдрому маятниковподібних коливань хімусу. Інформативність становила 107 (72,7 %) випадків. В основній групі дослідження виконано всім 99 (100,0 %) пацієнтам, без характерних симптомів – 28 (28,3 %) випадків. У групі порівняння таке обстеження виконали 48 (68,6 %) пацієнтам, УЗ-ознак не було в 25 (35,7 %) осіб.

Рентгенконтрастне дослідження пасажу виконано в 42 (42,4 %) випадках основної групи та 55 (78,6 %) групи порівняння, де також використовували водорозчинні контрастні препарати. Ендоскопічне дослідження, у тому числі з виконанням ендоскопічного назогастроінтестинального дренивання, здійснили лише в основній групі 41 (41,4 %) пацієнту. Позитивний лікувальний ефект

Таблиця 1. Розподіл хворих на гостру спайкову хворобу очеревини за видом оперативного втручання

Оперативне втручання	Групи хворих	
	Основна група, n = 99	Група порівняння, n = 70
Мінінвазивне оперативне втручання, вісцероліз	29 (29,3 %)	–
Мінінвазивне оперативне втручання, конверсія, вісцероліз	16 (16,2 %)	–
Серединна лапаротомія, вісцероліз	54 (54,5 %)	70 (100,0 %)

досягався шляхом декомпресії проксимальних відділів тонкої кишки, забезпеченням евакуації кишкового вмісту та позитивного впливу на ефективність консервативної терапії.

Комп'ютерна томографія виконана 21 (21,2 %) пацієнту основної групи з діагностичною цінністю та інформативністю в 19 (90,5 %) випадках. Діагностичну лапароскопію як завершальний етап діагностики та можливого мінінвазивного оперативного лікування здійснили в основній групі у 45 (45,5 %) пацієнтів: з наступним успішним лапароскопічним вісцеролізом у 29 (29,3 %) хворих і конверсією доступу у 16 (16,2 %) випадках.

Результати

Базуючись на клініко-лабораторних та інструментальних результатах досліджень 169 пацієнтів, прооперовано в ургентному порядку 21 (12,4 %) хворого: 7 (10,0 %) осіб групи порівняння та 14 (14,1 %) з основної групи. Решта пацієнтів прооперовані в ранньому відтермінованому періоді (6–12 годин) через проведення передопераційної підготовки, спроби вжиття заходів з консервативного купірування непрохідності, дообстеження.

Мінінвазивне оперативне втручання виконано 45 (45,5 %) пацієнтам основної групи: з вісцеролізом у 29 (29,3 %) хворих, конверсія виконана в 16 (16,2 %) випадках. Серединну лапаротомію здійснили 54 (54,5 %) пацієнтам основної групи та 70 (100,0 %) хворим із групи порівняння (табл. 1).

Обсяг операції визначали індивідуально, базуючись на інтраопераційній ситуації, морфологічних змінах, ступені поширення спайкового процесу в черевній порожнині, характері та кількості випоту в ній. Якщо не було змін стінки кишечника, виконували вісцероліз, за необхідності – трансназальну інтубацію тонкої кишки. При виявленні ішемічних змін кишкової стінки виконували резекцію ураженого сегмента тонкої кишки з накладанням міжкишкового анастомозу – 6 (6,0 %) пацієнтам основної групи.

У групі порівняння виявлено некроз стінки тонкої кишки в 11 (15,7 %) пацієнтів, в 1 (1,0 %) хворого показанням до резекції сегмента тонкої кишки були великі десерозовані ділянки тонкої кишки з перфорацією. Некроз стінки кишки пов'язаний із невчасним зверненням пацієнтів до стаціонара.

У 7 (4,1 %) хворих основної групи гостра спайкова тонкокишкова непрохідність виникла у післяопераційній вентральній грижі; їм додатково виконано неналяжну пластику передньої черевної стінки.

Наприкінці оперативного втручання виконували трансназальну інтубацію тонкої кишки. Показання до інтубації тонкої кишки: паретичний кишечник, поширений спайковий процес, який потребував тотального вісцеролізу. Трансназальна інтубація тонкої кишки виконана 36 (51,4 %) пацієнтам групи порівняння і 21 (21,2 %) хворому основної групи, що пов'язано з використанням ендоскопічної інтубації та лапароскопічних технологій у лікуванні цієї групи пацієнтів.

Обговорення

Під час порівняльного аналізу результатів лікування пацієнтів враховували ускладнення гострої спайкової тонкокишкової непрохідності та ускладнення післяопераційного періоду.

Градацію післяопераційних ускладнень здійснили згідно з класифікацією Р. А. Clavien та D. Dindo (2009), за якою визначили статистично значущу ($p = 0,006$) різницю груп дослідження: 14 (14,1 %) в основній та 23 (32,8 %) у групі порівняння з перевагою ускладнень III, IV та V ступенів.

Релaparотомія виконана 5 (7,1 %) пацієнтам групи порівняння та 2 (2,0 %) хворим основної групи. Летальність знизилась (хоча й недостовірно – $p = 0,07$) з 6 (8,5 %) (що, до речі, збігається з даними фахової літератури щодо середньої летальності на рівні 5,1–8,4 % [13–15]) у групі порівняння до 2 (2,0 %) в основній групі.

Висновки

1. Використання удосконаленого підходу в діагностиці та лікуванні хворих на гостру спайкову тонкокишкову непрохідність забезпечило покращення результатів хірургічного лікування.

2. Впровадження у клінічну практику мінінвазивних технологій у діагностиці та лікуванні дало змогу статистично значущо знизити частоту виникнення післяопераційних ускладнень з 32,8 % до 14,1 %, рівень летальності – з 8,5 % до 2,0 %, що підтверджує ефективність використання мінінвазивних технологій у лікуванні пацієнтів із гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю.

Відомості про авторів:

Іванчов П. В., д-р мед. наук, д-р екон. наук, професор, зав. каф. хірургії № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6201-4203

Лісов О. І., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2072-2767

Переш Є. Є., асистент каф. хірургії № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0941-3349

Information about the authors:

Ivanchov P. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Lisov O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Peresh Ye. Ye., MD, Assistant of the Department of Surgery No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- [1] Hackenberg T, Mentula P, Leppäniemi A, Sallinen V. Laparoscopic versus Open Surgery for Acute Adhesive Small-Bowel Obstruction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Scand J Surg.* 2017;106(1):28-33. doi: 10.1177/1457496916641341.
- [2] Sebastian-Valverde E, Poves I, Membrilla-Fernández E, Pons-Fragero MJ, Grande L. The role of the laparoscopic approach in the surgical management of acute adhesive small bowel obstruction. *BMC Surg.* 2019;19(1):40. doi: 10.1186/s12893-019-0504-x.
- [3] Amara Y, Leppäniemi A, Catena F, Ansaloni L, Sugrue M, Fraga GP, et al. Diagnosis and management of small bowel obstruction in virgin abdomen: a WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):36. doi: 10.1186/s13017-021-00379-8.
- [4] Choi J, Fisher AT, Mulaney B, Anand A, Carlos G, Stave CD, et al. Safety of Foregoing Operation for Small Bowel Obstruction in the Virgin Abdomen: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg.* 2020;231(3):368-75.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.06.010.
- [5] Olausson M, Aerenlund MP, Azzam M, Bjerke T, Burcharth JFH, Dibbern CB, et al. Management and short-term outcomes of patients with small bowel obstruction in Denmark: a multicentre prospective cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;1-10. doi: 10.1007/s00068-022-02171-y.
- [6] ten Broek RP, Strik C, Issa Y, Bleichrodt RP, van Goor H. Adhesiolysis-related morbidity in abdominal surgery. *Ann Surg.* 2013;258(1):98-106. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826f4969.
- [7] Stommel MW, Strik C, van Goor H. Response to pathological processes in the peritoneal cavity--sepsis, tumours, adhesions, and ascites. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(6):331-5. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.003.
- [8] Wiggins T, Markar SR, Harris A. Laparoscopic adhesiolysis for acute small bowel obstruction: systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc.* 2015;29(12):3432-42. doi: 10.1007/s00464-015-4114-0.
- [9] Hackenberg T, Mentula P, Leppäniemi A, Sallinen V. Laparoscopic versus Open Surgery for Acute Adhesive Small-Bowel Obstruction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Scand J Surg.* 2017;106(1):28-33. doi: 10.1177/1457496916641341.
- [10] Sajid MS, Khawaja AH, Sains P, Singh KK, Baig MK. A systematic review comparing laparoscopic vs open adhesiolysis in patients with adhesional small bowel obstruction. *Am J Surg.* 2016;212(1):138-50. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.030.
- [11] Medvecz AJ, Dennis BM, Wang L, Lindsell CJ, Guillaumondegui OD. Impact of operative management on recurrence of adhesive small bowel obstruction: a longitudinal analysis of a statewide database. *J Am Coll Surg.* 2020;230(4):544-51.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.006.
- [12] Lee MJ, Sayers AE, Drake TM, Marriott PJ, Anderson ID, Bach SP, et al. National prospective cohort study of the burden of acute small bowel obstruction. *BJS Open.* 2019;3(3):354-66. doi: 10.1002/bjs5.50136.
- [13] Behman R, Karanicolas PJ, Nathens A, Gomez D. Hospital-level variation in the management and outcomes of patients with adhesive small bowel obstruction: a population-based analysis. *Ann Surg.* 2021;274(6):e1063-70. doi: 10.1097/SLA.0000000000003739.
- [14] [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 02, 2010 No. 297 "On the approval of standards and clinical protocols for the provision of medical care in the specialty "Surgery""]. (2010). Ukrainian.

Радіочастотна абляція як метод вибору лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок

О. Ю. Атаманюк^{*A,B,C,D,F}, В. Д. Скрипко^{E,F}, В. М. Атаманюк^{B,C,D}

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

варикозна хвороба, радіочастотна абляція, протокол виконання.

Key words:

varicose veins, radiofrequency ablation, treatment protocol.

Надійшла до редакції / Received: 25.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 08.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 11.05.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

atamanyuk.oleg5@gmail.com

Мета роботи – удосконалити протокол здійснення радіочастотної абляції для мінімізації рецидиву захворювання та покращення якості життя пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок (ВХНК).

Матеріали та методи. Здійснили відкрите проспективне дослідження ефективності модифікованого протоколу радіочастотної абляції (РЧА) для лікування 210 послідовних пацієнтів із ВХНК клінічного класу C2–C6. Ефективність і безпечність процедури оцінювали за анатомічним успіхом облітерації вени, динамікою тяжкості венозної патології за шкалою VCSS, параметрами якості життя, визначеними за допомогою опитувальника AVVQ-UA, та виникненням післяопераційних ускладнень.

Результати. Сонографічний контроль у перші 48 годин, через 7 днів і 1 місяць після процедури РЧА зафіксував 100 % оклюзію оброблених сегментів великої підшкірної вени, підтвердивши у пригирловій зоні ефект «радіочастотної кросектомії». Через 6 місяців і 1 рік спостереження у 208 (99,1 %) пацієнтів визначили повну оклюзію вени, у 2 (0,9 %) – часткову оклюзію вени протягом 1 см від сафено-фemorального спів'єства без патологічного рефлюксу. Через 2 роки часткову оклюзію діагностували в 4 (1,9 %) хворих. Впродовж перших 2 тижнів після лікування 64 (30,5 %) пацієнти повідомили про ускладнення, які були незначними та не потребували специфічного лікування. Однак у 2 (0,9 %) випадках діагностовано безсимптомний дистальний тромбоз глибоких вен, в 1 (0,5 %) хворого – EHIT II. Пацієнтам призначено антикоагулянтну терапію, що мала позитивний ефект. Через 6 місяців після РЧА та в наступних періодах дослідження спостерігали регрес клінічної симптоматики зі статистично значущою різницею показника VCSS ($p < 0,001$). Використання запропонованого протоколу РЧА дало змогу статистично значущо покращити показник якості життя уже через 1 місяць після лікування ($3,36 \pm 0,81$, $p < 0,001$) з наступною позитивною динамікою впродовж усього терміну спостереження.

Висновки. Запропонований протокол радіочастотної абляції в пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок має хороший профіль безпеки, дає змогу мінімізувати рецидиви захворювання, забезпечуючи ефект «радіочастотної кросектомії», позитивно впливає на регрес клінічної симптоматики і поліпшення показників якості життя.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 27-33

Radiofrequency ablation as a method of choice for the treatment of lower extremity varicose veins disease

O. Yu. Atamaniuk, V. D. Skrypko, V. M. Atamaniuk

The aim of the work is to improve the radiofrequency ablation (RFA) protocol in order to minimize disease recurrence and to improve the life quality of patients with lower extremity varicose veins disease (LEVVD).

Materials and methods. An open-label, prospective study of the effectiveness of a modified RFA protocol for the treatment of 210 consecutive patients with clinical grade C2–C6 of LEVVD was conducted. The effectiveness and safety of the procedure were evaluated by the anatomical success of vein obliteration, the dynamics of the severity of venous pathology according to the VCSS scale, quality of life indicators determined using the AVVQ-UA questionnaire, and development of postoperative complications.

Results. Sonographic control was conducted in the first 48 hours, 7 days and 1 month after the RFA procedure and recorded 100 % occlusion of the great saphenous vein, obtaining the effect of “radiofrequency crossectomy” in the jugular area. After 6 months and 1 year of follow-up, 208 (99.1 %) patients experienced vein occlusion and 2 (0.9 %) patients had partial vein occlusion within 1 cm of the sapheno-femoral junction without pathological reflux. After 2 years the partial occlusion was diagnosed in 4 (1.9 %) patients.

During the first 2 weeks after treatment, 64 (30.5 %) patients reported complications, which didn't require treatment. However, in 2 (0.9 %) cases asymptomatic distal DVT and in 1 (0.5 %) EHIT II were diagnosed. Anticoagulant therapy was prescribed. Regression of clinical symptoms with a statistically significant difference in the VCSS score ($p < 0.001$) was observed 6 months after RFA. The application of the proposed RFA protocol

made it possible to statistically significantly improve the quality of life indicators 1 month after treatment by 3.36 ± 0.81 ($p < 0.001$) with further positive dynamics.

Conclusions. The application of the proposed RFA protocol in patients with LEVVD has a good safety profile, allows to minimize disease recurrences, performing the effect of "radiofrequency crossectomy", and has a positive effect on the regression of clinical symptoms and quality of life indicators.

Modern medical technology. 2023;(2):27-33

Тактика лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок (ВХНК) впродовж останніх десятиліть радикально змінилась. Сучасні вимоги до оперативного втручання передбачають не тільки повну ліквідацію патологічних рефлюксів, але й отримання мінімальної операційної травми, можливість виконання процедури в амбулаторних умовах, швидку реабілітацію пацієнтів і хороши естетичний ефект [1]. Впровадження ендовенозних методів започаткувало справжню революцію в лікуванні ВХНК і суттєво покращило його результати.

За даними міжнародних клінічних настанов, техніки термічної абляції визначають як лікування першого вибору в пацієнтів із хронічними захворюваннями вен [2,3]. З часу схвалення у 1999 році здійснено кілька рандомізованих досліджень, де порівнювали радіочастотну абляцію (РЧА) з хірургічним стріпінгом або ендовенозною лазерною коагуляцією варикозно змінених підшкірних вен, склеротерапією чи нетермальними методиками. Усі вони показали, що РЧА має зрівняні або кращі результати [1,4,5].

Анатомічний успіх ендовенозних процедур залежить від надійної облітерації вени, саме тому важливим є використання достатньої енергії для досягнення мети лікування. Для ефективного здійснення ендовенозної лазерної коагуляції густина енергії в обробленій вені є вирішальним чинником, і більшість досліджень базуються або на лінійній ендовенозній густині енергії (виміряній у Дж/см), або на внутрішньовенному еквіваленті флюенсу (у Дж/см²), який враховує діаметр обробленої вени [6]. Втім, для здійснення процедури РЧА виробником передбачено використання стандартного протоколу без урахування діаметра й товщини стінки вени [7]. Використання такого підходу не завжди дає змогу досягти анатомічного успіху в віддаленому періоді, оскільки спричиняє реканалізацію основного стовбура вени у 10–15 % пацієнтів і рецидив варикозної хвороби у 11–12 % хворих у басейні передньої додаткової підшкірної вени, погіршує клінічні прояви захворювання та якість життя пацієнтів [8].

Мета роботи

Удосконалити протокол здійснення радіочастотної абляції для мінімізації рецидиву захворювання та покращення якості життя пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації поставленої мети на клінічній базі кафедри хірургії післядипломної освіти Івано-Франків-

ського національного медичного університету здійснили відкрите проспективне дослідження ефективності запропонованого протоколу радіочастотної абляції для лікування ВХНК (2018–2022 рр.).

У дослідженні взяли участь 210 послідовних пацієнтів. Критерії залучення – діагностовані клінічні прояви ВХНК С2–С6 за класифікацією CEAP [9] з патологічним рефлюксом у басейні великої підшкірної вени, вік пацієнтів понад 18 років, надання письмової інформованої згоди. Критерії виключення – наявність в анамнезі тромбозу глибоких вен, тромбофілія, тяжкі системні захворювання (рак, серцево-судинні захворювання у стадії декомпенсації, тяжка ниркова, печінкова недостатність, облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок), вагітність і годування груддю. Усі пацієнти були поінформовані про деталі дослідження, переваги та ризики запропонованого лікування та заповнили інформовану згоду для участі. Клінічну характеристику хворих наведено в *таблиці 1*.

Радіочастотну абляцію виконували в умовах операційної, використовуючи генератор Closure RFG та ClosureFast™ Catheter (Medtronic, San Jose, CA, USA) з робочою частиною катетера 7 см. Пункцію головного стовбура ураженої вени проводили під ультразвуковим супроводом у місці дистального рефлюксу, використовуючи голку 18 G та комплект інтродюсера 7 F, через який вводили ClosureFast катетер. Після цього пацієнту надавали положення Тренделенбурга з розташуванням ніг на 15–30° вище від головного кінця операційного столу та проводили тумесцентну анестезію розчином Klein із розрахунку 10 мл на 1 см вени, використовуючи для введення диспенсер NOUVAG Dispenser DP30 (Goldach, Switzerland), обладнаний інфузійним набором у зборі, голкою Sterican 21 G (B Braun, Melsungen, Germany) зі швидкістю потоку на рівні 60–70 % залежно від відчуттів пацієнта.

Зміни методики РЧА, що запропонували, полягали у розташуванні кінця радіочастотного катетера на відстані 0,5 см від сафено-фemorального зчленування та виконанні процедури радіочастотної абляції, спираючись на потік енергії та імпеданс тканин. Успішною вважали абляцію, коли показник потоку енергії після радіочастотного циклу становив 12 W і менше, тільки після досягнення цього значення переходили до обробки наступного сегмента вени.

Ефективність процедури оцінювали за анатомічним успіхом облітерації вени, що визначали за допомогою ультразвукового сканування апаратом Philips Affiniti 70, яке здійснювали впродовж перших 48 годин після

процедури та через 7 днів, 1, 6, 12 і 24 місяці. Рівень оклюзії головного стовбура вени оцінювали в трьох точках: проксимальній (сафено-феморальне зчленування), медіальній (на середині стегна) та дистальній (найнижча точка завершення патологічного рефлюксу). Оклюзію визначали як відсутність потоку в усіх трьох точках вимірювання. Якщо в одній або двох точках вимірювання був сегмент стовбура, який зазнавав компресії з потоком або без нього, то визначали часткову оклюзію. Якщо оброблена велика підшкірна вена повністю відкрита в усіх трьох точках вимірювання, таку сонографічну картину класифікували як відсутність оклюзії та невдачу лікування.

Паралельно оцінювали клінічну ефективність за шкалою тяжкості венозної патології (VCSS) [10], параметри якості життя визначали за допомогою україномовної версії опитувальника AVVQ-UA [11]. Фіксували виникнення післяопераційних ускладнень.

Статистичний аналіз результатів здійснили в програмному пакеті StatPlus (AnalystSoft, USA, 2021), ліцензія № 2-2405609903. Дані наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm m$), абсолютне значення та відсоток (n (%)). Для встановлення залежностей застосували кореляційний аналіз. Статистично значущим рівнем достовірності вважали $p < 0,05$.

Результати

Передопераційне ультрасонографічне обстеження венозної системи нижніх кінцівок – невід’ємний етап передопераційної діагностики пацієнтів із ВХНК. Разом з ідентифікацією джерела патологічного рефлюксу та шляхів його поширення у венозній системі нижніх кінцівок, не менш важливим є діаметр власне самої патологічно зміненої вени, адже спираючись на ці критерії, обирають метод ендовенозного лікування, а страхові компанії здійснюють відшкодування за проліковані випадки варикозної хвороби, враховуючи діаметр вен.

У результаті передопераційного ультразвукового обстеження визначили такі сонографічні параметри венозного русла нижніх кінцівок: довжина патологічно зміненого сегмента великої підшкірної вени у пацієнтів становила $38,40 \pm 2,64$ см, середній діаметр вени, визначений у місці сафено-феморального зчленування, – $12,0 \pm 1,2$ мм, діаметр вени, визначений на 3 см дистальніше від сафено-феморального зчленування, – $8,90 \pm 1,34$ мм, діаметр вени у середній третині стегна – $9,10 \pm 1,41$ мм. Оцінювання показників діаметра великої підшкірної вени на різних рівнях показало статистично значущу відмінність із середнім рівнем кореляції ($r = 0,398$, $p = 0,0016$) між діаметром великої підшкірної вени, визначеним у ділянці сафено-феморального зчленування, та у зонах обстеження, передбачених консенсусними документами. Врахування доведених статистичних відмінностей діаметра великої підшкірної вени на різних рівнях підкреслює необхідність диференційованого за-

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих, залучених у дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Кількість пацієнтів	210
Вік, роки	$48,20 \pm 2,51$
Стать, ч / ж	70 / 140
ІМТ, кг/м ²	$26,80 \pm 0,52$
С клас (CEAP)	
C2, n (%)	73 (34,8 %)
C3, n (%)	96 (45,7 %)
C4a, n (%)	16 (7,6 %)
C4b, n (%)	10 (4,8 %)
C5, n (%)	11 (5,2 %)
C6, n (%)	4 (1,9 %)
Кінцівки, права / ліва	126 / 84

стосування інтенсивності потоку радіочастотної енергії для досягнення повної оклюзії вени.

Виконання запропонованого протоколу радіочастотної абляції зумовлює необхідність ретельного підходу до тумесцентної анестезії. Особливу увагу потрібно приділити інфільтрації розчину анестетика в зоні сафено-феморального зчленування: до кінця робочої частини ClosureFast катетера підводили кінець інфільтраційної голки, досягаючи в такий спосіб сонографічного ефекту «поцілунку», після цього інфільтрували зону під головним стовбуром вени для досягнення повної компресії дистальної частини вени. Незважаючи на те, що здійснили більшу кількість циклів, ніж рекомендовано за протоколом виробника, середня тривалість процедури радіочастотної абляції становила $5,30 \pm 0,51$ хв, виконали $16,10 \pm 0,89$ циклу РЧА.

Сонографічний контроль у перші 48 годин, через 7 днів і 1 місяць після процедури РЧА зафіксував 100 % оклюзію оброблених сегментів великої підшкірної вени, підтвердивши у пригирловій зоні ефект «радіочастотної кросектомії» (рис. 1).

Через 6 місяців у 208 (99,1 %) пацієнтів спостерігали повну оклюзію вени, у 2 (0,9 %) – часткову оклюзію вени в 1 см від сафено-феморального співустя без патологічного рефлюксу. Така тенденція зберігалася й у терміні спостереження 1 рік. Через 2 роки після процедури у 4 (1,9 %) хворих визначили куку проксимального сегмента до 1 см від сафено-феморального співустя, але без патологічного кровотоку.

Проведення РЧА off-label протоколу виробника особливо акцентує на фіксації можливих ускладнень у післяопераційному періоді. Так, про одне або більше небажаних явищ впродовж перших 2 тижнів після лікування повідомляли 64 (30,5 %) хворих. Найбільша

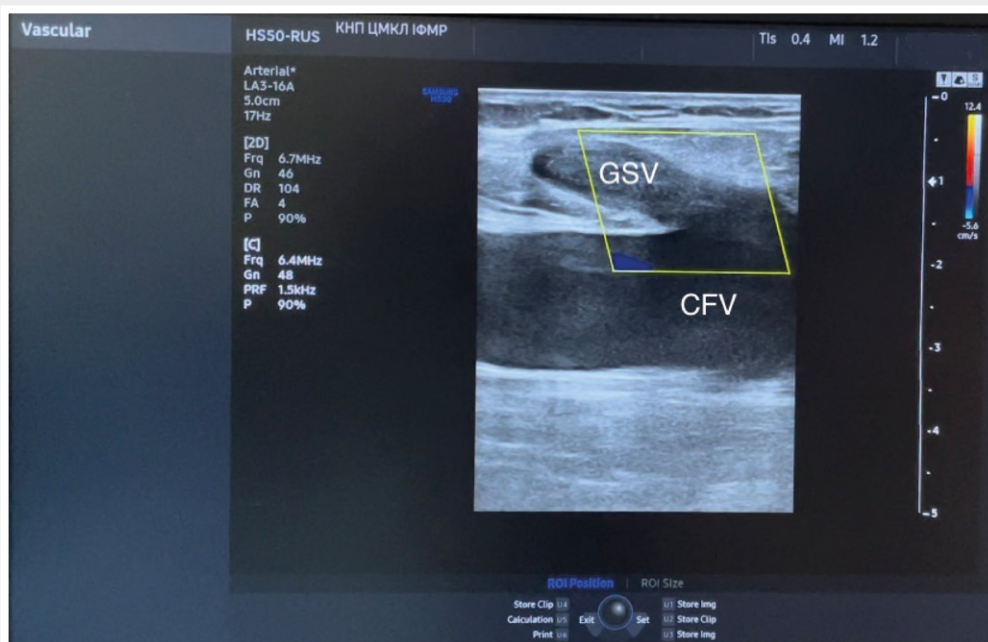


Рис. 1. Ультрасонографічна картина «радіочастотної кросектомії».

питома вага припадала на незначні ускладнення, як-от екхімози за ходом головного стовбура вени, що виявили у 40 (19,1 %) хворих, хоча це ускладнення, імовірно, пов'язане з власне пошкодженням голкою дрібних судин під час тумесцентної анестезії. Індурацію та гіперпігментацію виявили у 12 (5,7 %) і 8 (3,8 %) хворих відповідно, вони не потребували специфічного лікування. В однієї хворої (0,5 %) визначили парастезії в проекції медіальної поверхні голілки, що минули впродовж місяця після процедури. Щодо загрозливих ускладнень, то під час ультразвукового моніторингу у 2 (0,9 %) випадках діагностовано безсимптомний дистальний тромбоз глибоких вен, в 1 (0,5 %) – ЕНІТ (endothelial heat-induced thrombosis) II. Очевидно, це може бути пов'язано з великим діаметром вени (2,4 см) у ділянці сафено-феморального співустья. Цим пацієнтам призначено ривароксабан у дозі 10 мг на добу впродовж 30 днів із позитивною сонографічною картиною. Клінічні прояви тромбоемболії легеневої артерії не зафіксували в жодного хворого.

Оцінювання ефективності регресу клінічної симптоматики, визначеної за шкалою VCSS, показало такі результати: через 1 місяць після РЧА великої підшкірної вени виявлена позитивна динаміка показника VCSS (від $7,8 \pm 1,4$ до лікування до $6,1 \pm 2,7$ після нього), але статистично не значуща. Імовірно, це можна пояснити процесами відновлення в післяопераційному періоді. Через 6 місяців зафіксували позитивну динаміку за регресом клінічної симптоматики зі статистично значущою різницею показника VCSS – $4,4 \pm 1,9$ ($p < 0,001$). Така тенденція зберігалася до 12 ($4,1 \pm 1,6$) і 24 ($4,3 \pm 1,4$) місяців спостереження.

Якість життя визначають як критичний показник в охороні здоров'я, оскільки вона враховує самооцінюван-

ня пацієнтом стану здоров'я. Саме тому особливу увагу в процесі дослідження приділено аналізу показників якості життя, що отримали за допомогою спеціалізованого флебологічного опитувальника AVVQ-UA. Середнє значення доопераційного показника AVVQ становило $9,36 \pm 0,98$. Використання запропонованого протоколу РЧА дало змогу статистично значущо покращити показник якості життя уже через 1 місяць після лікування ($3,36 \pm 0,81$, $p < 0,001$). Аналіз показників AVVQ, визначених через 6 і 12 місяців після РЧА, показав позитивну динаміку, яку пацієнти визначали і через 24 місяці після лікування ($2,18 \pm 0,82$). Динаміку показників VCSS та AVVQ наведено на рис. 2.

Обговорення

З часу винайдення та впровадження першого пристрою генерації радіочастотної енергії у флебологічну практику відбулися значні зміни в конструкції обладнання [6]. Сучасний сегментарний абляційний катетер, який використовують для радіочастотної оклюзії вен, підтримує петлю зворотного зв'язку з температурою і так контролює подачу енергії та імпеданс тканин, що дає змогу ретельно контролювати температурний діапазон, аби уникнути небажаних наслідків перегрівання (кипіння, коагуляція, випаровування та карбонізація тканин). На моніторі радіочастотного генератора показано температуру на стінці вени та необхідна потужність (W). Стандартний протокол, запропонований виробником, передбачає здійснення двох циклів термоабляції в першому сегменті магістральної вени і по одному циклу в наступних опрацьованих венозних сегментах [7].

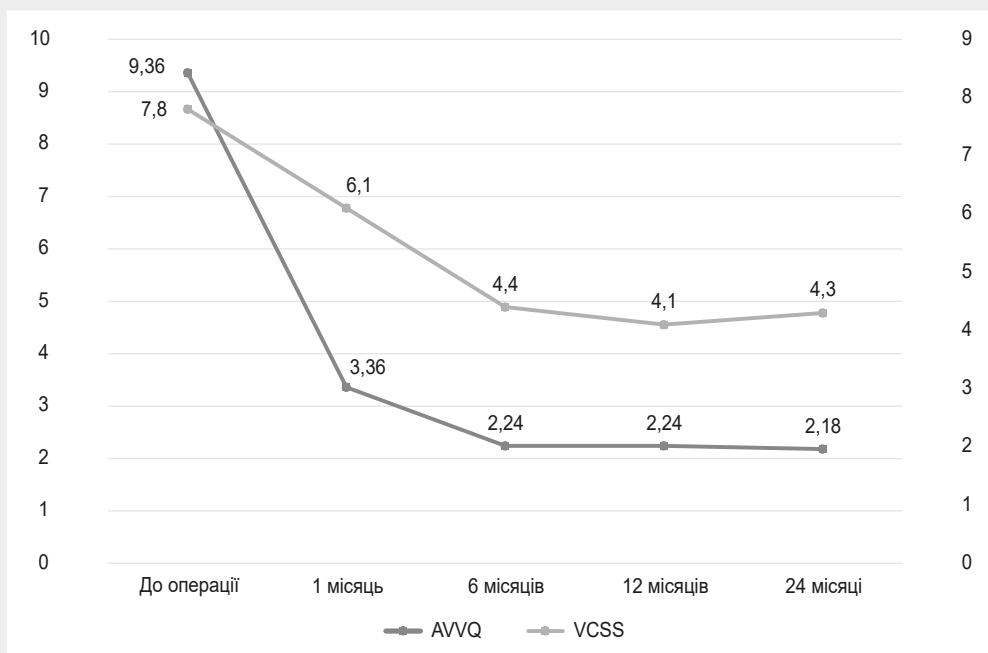


Рис. 2. Динаміка показників VCSS та AVVQ у процесі лікування.

Втім, очевидно, що різні діаметри вени й товщина стінки не можуть бути ефективно опрацьовані однотипною подачею енергії. Це підтверджують протоколи виконання ендовенозної лазерної коагуляції, де враховують густину енергії в обробленій вені, що базуються або на лінійній ендовенозній густині енергії, або на внутрішньовенному еквіваленті флюенсу [6]. Саме тому, на нашу думку, використання однотипного протоколу РЧА не може бути однаково ефективним у пацієнтів із різними діаметрами та товщиною стінки вени. Так, за результатами міжнародних досліджень ефективності радіочастотної абляції у лікуванні ВХНК, через 5 років після процедури РЧА тільки у 91,9 % пацієнтів визначили оклюзію обробленої вени [1,12]. За результатами нашого дослідження, у 98,1 % хворих, лікування яких здійснили за розробленим протоколом, зафіксували повну облітерацію вени.

Використання стандартного протоколу РЧА з проведнням першого циклу на 2 см дистальніше від сафено-фemorального співустя, за даними фахової літератури, є причиною рецидиву ВХНК у 12 % випадків у басейні передньої додаткової підшкірної вени [8]. Виконання запропонованої нами «радіочастотної кросектомії» мінімізує ризик виникнення цього ускладнення, що підтверджено результатами дослідження.

Крім оцінювання ефективності запроваджених змін методики РЧА, особливу увагу в дослідженні приділили аналізу ускладнень, що виникли в післяопераційному періоді. Так, найбільша питома вага припадала на незначні ускладнення: екхімози – у 40 (19,1 %) пацієнтів, індурацію – у 12 (5,7 %), гіперпигментацію – у 8 (3,8 %) хворих. Ці прояви самостійно регресували та не потребували специфічного лікування. Безпечність процедури

РЧА з виникненням мінімальних ускладнень у післяопераційному періоді підтверджена низкою наукових робіт [1,13], результати яких збігаються з тими, що одержали у цьому дослідженні.

Розташування робочої частини катетера у безпосередній близькості від сафено-фemorального співустя та збільшення дози теплової енергії насамперед можуть спричинити виникнення ЕНІТ, класифікацію якого розробили L. Kabnick et al. [14]. Зареєстровані показники ЕНІТ після ендовенозної абляції становлять 0–3 %, він має безсимптомний перебіг, діагноз зазвичай встановлюють під час рутинного дуплексного ультразвукового обстеження, асоціюється з рідкісними випадками ТЕЛА [15]. Врахування особливостей тумесцентної анестезії дало змогу мінімізувати виникнення таких ускладнень, адже, за результатами нашого дослідження, ЕНІТ II зареєстрували тільки у 0,5 % хворих.

Під час ультразвукового моніторингу у 2 (0,9 %) пацієнтів, залучених у дослідження, діагностували безсимптомний дистальний тромбоз глибоких вен. Ці дані корелюють із результатами низки попередніх досліджень, де показано: ризик виникнення тромбозу глибоких вен після РЧА не перевищує 1 % [12,13]. Втім, проспективні дослідження вказують на частоту розвитку тромбозу глибоких вен у післяопераційному періоді в 5,3 % пацієнтів [16].

За результатами нашого дослідження, показники клінічної тяжкості перебігу ВХНК і параметри якості життя мають тенденцію до суттєвого покращення, починаючи з першого місяця після операції, зберігають цю позитивну динаміку до 24 місяців спостереження. Такі висновки корелюють із результатами попередніх досліджень [1,4,13].

Впровадження запропонованого підходу до процедури РЧА показало ефективність і безпечність, однак для

його ухвалення як основи алгоритму потрібні наступні дослідження.

Висновки

1. Використання модифікованого протоколу радіочастотної абляції у пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок дає змогу досягти ефекту «радіочастотної кросектомії» та мінімізувати відсоток рецидиву захворювання, адже у 98,1 % пацієнтів впродовж 24 місяців спостерігали повну облітерацію вени.

2. Запропоновані особливості методики радіочастотної абляції в пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок показали високу ефективність і безпечність, забезпечують статистично значуще ($p < 0,001$) покращення якості життя уже через 1 місяць після лікування, позитивно впливають на регрес клінічної симптоматики, оскільки через 6 місяців після лікування зафіксували

статистично значуще ($p < 0,001$) зниження показника тяжкості клінічних проявів захворювання за шкалою VCSS.

3. Незважаючи на те, що в 30,5 % пацієнтів зафіксували небажані явища в післяопераційному періоді, дотримання цього протоколу має хороший профіль безпеки, оскільки ускладнення були незначущими та не потребували специфічного лікування. Однак для профілактики поширення термальної енергії на глибоку венозну систему з виникненням проявів венозного тромбоемболізму виконання запропонованого протоколу потребує ретельної тумесцентної анестезії пригрислової зони.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні багаточентрові клінічні дослідження для вивчення ефективності та безпечності запропонованих змін виконання протоколу радіочастотної абляції в пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок і в найближчій перспективі, й у віддаленому періоді після лікування.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Стратегія прискореного відновлення у післяопераційному періоді при малоінвазивних операціях на органах черевної порожнини, передньої черевної стінки та венах нижніх кінцівок», держреєстрація 0121U109258.

Відомості про авторів:

Атаманиук О. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії післядипломної освіти та урології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6400-6896

Скрипко В. Д., д-р мед. наук, професор каф. хірургії післядипломної освіти та урології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1555-2030

Атаманиук В. М., канд. мед. наук, асистент каф. травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0229-0374

Information about authors:

Atamaniuk O. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery of Postgraduate Education and Urology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Skrypko V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery of Postgraduate Education and Urology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Atamaniuk V. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

References

- Morrison N, Gibson K, Vasquez M, Weiss R, Jones A. Five-year extension study of patients from a randomized clinical trial (VeClose) comparing cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(6):978-89. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.080.
- Masuda E, Ozsvath K, Vossler J, Woo K, Kistner R, Lurie F, et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):505-25.e4. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.02.001.
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
- Lawaetz M, Serup J, Lawaetz B, Bjoern L, Blemings A, Eklof B, et al. Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT. *Int Angiol.* 2017;36(3):281-8. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03827-5.
- Bozoglan O, Mese B, Eroglu E, Ekerbiçer HC, Yasim A. Comparison of Endovenous Laser and Radiofrequency Ablation in Treating Varices in the Same Patient. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(1):13-6. doi: 10.15171/jlms.2017.03.
- Gloviczki P. Handbook of venous and lymphatic disorders. 4th ed. Broken Sound Parkway NW: Taylor & Francis Group; 2017.
- Medtronic Instructions for use: ClosureFAST catheter (commercially available), <http://medtronicendovenous.com/professionals/closurefast-procedure/> (accessed 18 September 2018).
- De Hert S, De Baerdemaeker L, De Maeseneer M. What the phlebologist should know about local anesthetics. *Phlebology.* 2014;29(7):428-41. doi: 10.1177/0268355513501303.
- Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-52. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
- Vasquez MA, Munschauer CE. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology.* 2008;23(6):259-75. doi: 10.1258/phleb.2008.008018.

- [11] Atamaniuk OYu, Skrypko VD, Atamaniuk VM, Trombola OV. Transcultural adaptation and validation of the Ukrainian version of the specialized phlebological questionnaire for quality of life assessment. *Art of Medicine*. 2022;1(21):9-13. Ukrainian. doi: 10.21802/artm.2022.1.21.9.
- [12] Andercou O, Stancu B, Coman HF, Cucuruz B, Noppene T, Marian D. Radiofrequency Thermal Ablation for the Treatment of Chronic Insufficiency of the Saphenous Vein-A Comparative Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3308. doi: 10.3390/ijerph20043308.
- [13] De A, Roy P, Kumar S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for lower limb varicose veins. *Int Surg J*. 2018;5(11), 3676. doi: 10.18203/2349-2902.isj20184643.
- [14] Kabnick LS, Sadek M, Bjarnason H, Coleman DM, Dillavou ED, Hingorani AP, et al. Classification and treatment of endothermal heat-induced thrombosis: Recommendations from the American Venous Forum and the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):6-22. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.06.008.
- [15] Healy DA, Kimura S, Power D, Elhaj A, Abdeldaim Y, Cross KS, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Thrombotic Events Following Endovenous Thermal Ablation of the Great Saphenous Vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Sep;56(3):410-24. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.05.008.
- [16] Wołkowski K, Wołkowski M, Urbanek T. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Thrombotic Risk Stratification in the Varicose Veins Surgery-Prospective Observational Study. *J Clin Med*. 2020;9(12):3970. doi: 10.3390/jcm9123970.

The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of the formation of chronic wounds

S. B. Pavlov^{1,A,C,F}, T. I. Tamm^{1,A,E,F}, T. Ye. Komisova^{2,B,C,E}, N. M. Babenko^{*1,B,D,E,F},
M. V. Kumechko^{1,B,C,D}, O. B. Litvinova^{1,B,C,E}

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine, ²H. S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Ключові слова:

загоєння ран,
запалення,
ендокринна система,
імунна система.

Key words:

wound healing,
inflammation,
endocrine system,
immune systems.

Надійшла до редакції /
Received: 28.04.2023

Після доопрацювання /
Revised: 10.05.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 19.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:
cndi@med.edu.ua

Aim. The work aimed to study the nature of changes in endocrine signals (insulin and cortisol) and bioactive molecules that control inflammation and activation of process synthesis (interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8), vascular endothelial growth factor (VEGF), amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP)), at the initial stage of the formation of chronic wounds in the experiment.

Materials and methods. The study was conducted in 2 groups of Wistar rats. The first group is represented by intact animals. Animals of the second group were modeled chronic wounds. On the 3rd day of the experiment, all animals were euthanized. The concentration of studied bioactive molecules was measured in blood serum by enzyme immunoassay. Selected areas of the wound were subjected to histological examination.

Results. The levels of cortisol, insulin, VEGF, IL-2, and PIIINP in animals with chronic wounds at the stage of inflammation were significantly higher compared to intact animals. A tendency towards a decrease in the expression of IL-8 was shown. Relationships between the levels of bioactive molecules in animals of different groups were studied. According to the results of studies a correlation between the concentrations of IL-8 and cortisol in rats of the intact group was established. In the group of rats on the 3rd day after wound induction, a positive correlation was noted between the levels of IL-8 and IL-2. Wound defects healed under the scab. Microscopic analysis showed that the histoarchitectonics of tissues in the area of damage on the 3rd day corresponded to the classic manifestations of the process of healing wounds at this stage. The main part of the wound was filled with fibrin strands with a predominantly inflammatory cellular component. In some areas, signs of growth and development of young granulation tissue were noted. In the marginal sections, signs of re-epithelialization of the wound defect were observed.

Conclusions. Even though in our study, the histoarchitectonics of tissues in the area of damage corresponded to the classical manifestations of the wound healing process at the stage of inflammation, the obtained changes and the relationship between endocrine and immune factors may be harbingers of the formation of the chronic wound in the future.

Modern medical technology. 2023;(2):34-39

Характер змін ендокринних та імунних факторів на початковому етапі формування хронічних ран

С. Б. Павлов, Т. І. Тамм, Т. Є. Комісова, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко, О. Б. Літвінова

Мета роботи – вивчення характеру змін ендокринних сигналів (інсуліну і кортизолу) та біоактивних молекул, що контролюють запалення та активацію процесів синтезу (інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-8 (IL-8), фактора росту ендотелію судин (VEGF), амінокінцевого пропептида проколагену III типу (PIIINP)), на початковій стадії формування хронічних ран в експерименті.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили в 2 групах щурів Вістар: перша – інтактна; у тварин другої групи моделювали хронічні рани. На 3 день експерименту всіх тварин вивели з експерименту шляхом евтаназії. У сироватці крові концентрації біоактивних молекул, що вивчали, вимірювали імуноферментним методом. Виділені ділянки рани дослідили гістологічно.

Результати. Рівні кортизолу, інсуліну, VEGF, IL-2 та PIIINP у тварин із хронічними ранами на стадії запалення достовірно вищі порівняно з інтактними щурами. Виявили тенденцію до зниження експресії IL-8. Вивчили зв'язки між рівнями біоактивних молекул у тварин різних груп. За результатами досліджень, у щурів інтактної групи встановлено кореляцію між концентраціями IL-8 і кортизолу. У групі щурів на 3 добу після індукції рани виявили позитивну кореляцію між рівнями IL-8 і IL-2. Загоєння ранових дефектів відбувалося під струпом. Мікроскопічне дослідження показало, що гістоархітектоніка тканин у ділянці пошкодження на 3 добу відповідала класичним уявленням щодо процесу загоєння ран на цьому етапі. Основна частина рани заповнена нитками фібрину з переважно запальним клітинним компонентом. На окремих ділянках виявили ознаки росту й розвитку молодшої грануляційної тканини; у крайових відділах – ознаки реепітелізації ранового дефекту.

Висновки. Незважаючи на те, що в нашому дослідженні гістоархітекtonіка тканин у ділянці ушкодження відповідала класичним проявам процесу загоєння рани на стадії запалення, виявлені зміни та взаємозв'язок ендокринних та імунних факторів можуть бути передвісниками формування хронічної рани в майбутньому.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 34-39

The skin is a complex organ that has many strategies to protect the body from external influences. It contains a highly specialized network of immune cells critical for defense and repair and maintaining tissue homeostasis [1]. Trauma sets off a cascade of events designed to rapidly restore skin integrity. Inflammation, a typical pathological process, is necessary to combat the attack of invading pathogens and to remove dead tissue from the site of damage. The initial stage is the same for both acute and chronic inflammation. But if in the case of acute inflammation, there is a completion of the stages, which pass one into another, then in the case of chronic inflammation due to, for example, the impossibility of removing the altering factor, the process becomes chronic in the future.

The dynamics, quantitative and qualitative characteristics of reparative processes are strictly coordinated and regulated by many factors, among which inflammation regulators (interleukins) and growth factors are of great importance [2]. Growth factors and cytokines allow the formation of positive and negative feedback loops to control the ability to inhibit or initiate recovery processes [3]. Clinically, chronic wounds are those wounds that cannot be healed through orderly healing phases but linger in a stage of self-perpetuating inflammation [1]. The other extreme in inflammatory processes is associated with fibrosing activity, as measured by collagen synthesis and degradation [4]. Understanding the mechanisms governing the inflammatory response and its resolution is an important task.

Research is currently mainly focused on elucidating wound healing factors, gene expression networks, and signaling pathways directly involved in tissue repair. Less studied, but important factors are endocrine signals, whose role in the formation of chronic wounds is of particular importance. Through the activation of their respective receptors, they can exert pleiotropic effects on many processes by altering the signaling of localized cellular processes that determine the rate or quality of tissue regeneration [5].

Aim

The work aimed to study the nature of changes in endocrine signals (insulin and cortisol) and bioactive molecules that control inflammation and activation of process synthesis (interleukin-2, interleukin-8, vascular endothelial growth factor, amino-terminal propeptide of type III procollagen), at the initial stage of the formation of chronic wounds in the experiment.

Materials and methods

The study was carried out on 12 Wistar rats, weighing 220–250 g. The experiments were carried out by the Principles of the European Convention for the Protection of Verte-

brate Animals (Strasbourg, 1986), the EU Council Directive of September 22, 2010 “On the protection of animals used in scientific purposes” and were approved by the Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University.

Animals were divided into 2 groups. The first control group (Int) is represented by 6 intact animals. Animals of the second experimental group (Exp) were modeled chronic wounds [6]. In our study, a model of a chronic wound was chosen with the reproduction of conditions of local hypoxia and microcirculation disorders, since it is known that ischemia and circulatory disorders are the main causes of delayed healing of trophic wounds [7]. For anesthesia, an intramuscular injection of zoletil (tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride) (Virbac, France) at a concentration of 10 mg/kg body weight was used. After 3 days, the animals were euthanized by inhalation of chloroform in a confined space. Blood was obtained by open heart puncture. The concentrations of the studied bioactive molecules in the blood serum were determined by enzyme immunoassay in accordance with the manufacturer's instructions for the reagent kits. Vector-Best kits (Ukraine) were used to determine interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin, and cortisol levels. Amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) concentrations were obtained using the eBioscience kit (USA).

A section of the wound for histological examination, including all its departments (central, main, edge) was cut out after euthanasia. The samples were fixed in 10 % neutral formalin solution and dehydrated in alcohols of increasing concentration (50°, 70°, twice 96°). The material was passed through alcohol-chloroform and chloroform and embedded in paraffin. The prepared sections, 5–7 μm thick, were stained with hematoxylin and eosin, as well as picrofuchsin according to van Gieson following the standard method. The preparations were analyzed and photographed using a PrimoStar microscope (Zeiss) and a Microocular digital camera.

Statistical analysis was performed using Statistica software v. 12.0 (StatSoft, USA). The significance of the differences between groups was evaluated using the non-parametric Kruskal–Wallis test for independent samples ($p < 0.05$). The results are expressed as the means \pm standard error of the mean (SE). The relationship between the levels of the studied bioactive molecules was evaluated according to Spearman's rank correlation coefficient (R). GraphPad Prism 7 package (GraphPad Software, USA) was used for plotting.

Results

The concentrations of insulin, cortisol, interleukins, VEGF, and PIIINP in the blood serum of animals are presented in *Fig. 1*.

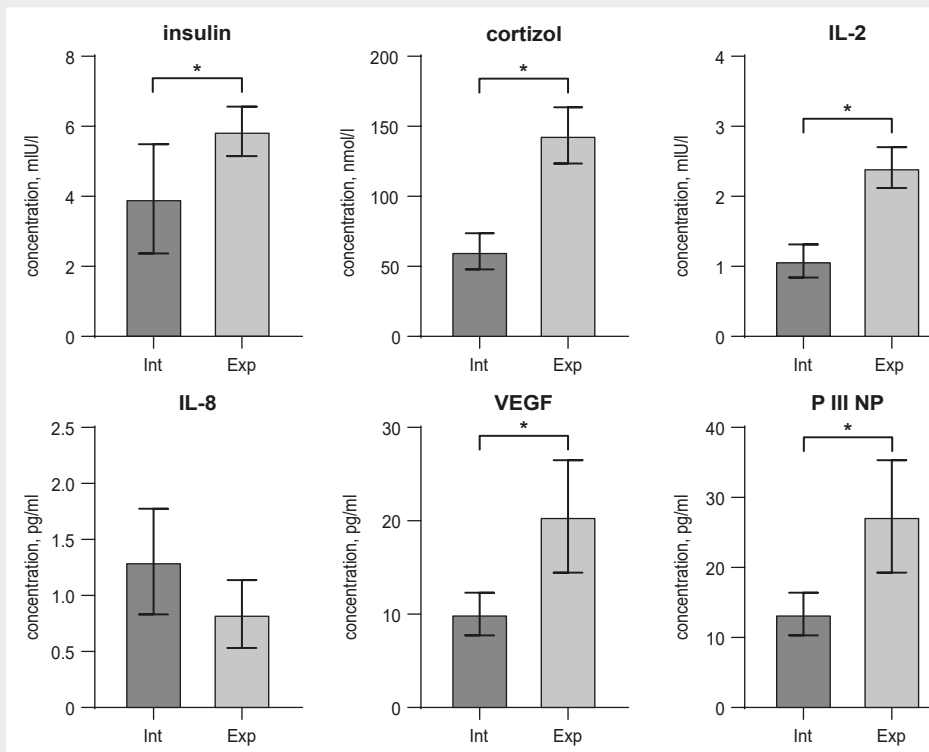


Fig. 1. Changing the levels of the studied indicators in the blood serum of animals (* $p < 0.05$). The error bars represent the standard error of the arithmetic mean for each indicator ($n = 6$).

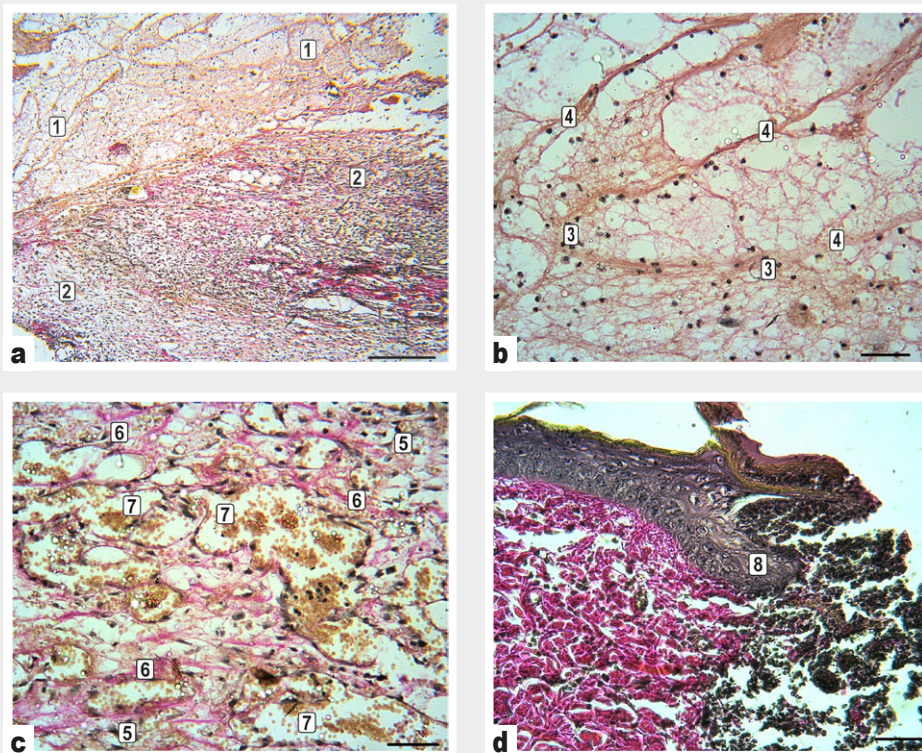


Fig. 2. Areas of the wound cavity of animals after 3 days. **A:** the upper layer of the wound (1), consisting of fibrin and inflammatory infiltrate, the lower one – young granulation tissue (2) with fibroblasts, collagen fibers, and newly formed vessels, scale bar 200 μm ; **B:** polymorphonuclear leukocytes (3) and fibrin fibers of the main part of the defect (4); **C:** young granulation tissue with fibroblasts (5), collagen fibers (6) and capillaries (7) at the bottom of the wound; **D:** proliferation and initiation of migration of cells of the integumentary epithelium at the edge of the wound (8); **B–D:** scale bar 50 μm , van Gieson's stain.

Macroscopically, the wound area in animals was covered with a dense scab 3 days after surgical modeling. Microscopic examination showed features of histoarchitectonics in different parts of the wound cavity (Fig. 2). There was a layer of leukocytes (mainly neutrophilic granulocytes) consisting of fibrin deposits and destroyed cells under the scab. The main part of the wound was filled with fibrin threads, polymorphonuclear leukocytes, and macrophages. In the areas of the bottom and along the edges of the wound, the inflammatory cellular component of the young granulation tissue was supplemented by fibroblasts, and the intercellular substance was supplemented by chaotically located single thin collagen fibers. Newly formed capillaries of various diameters were also observed here. Along the edges of the wound, signs of proliferation of the basal cells of the epidermis, and germination of the epithelial layer under the scab were noted.

Relationships between the levels of bioactive molecules in animals of different groups were studied. According to the results of studies in rats of the intact group, a negative correlation was established between the concentrations of IL-8 and cortisol ($R = -0.907$, $p < 0.05$). A positive correlation was noted between the levels of IL-8 and IL-2 ($R = 0.855$, $p < 0.05$) on day 3 after wound induction in the rat group.

Discussion

In our study, the level of serum cortisol was increased in the animals of the experimental group. Apparently, this effect was caused by the high invasiveness of surgical intervention in the formation of a chronic wound, which led to a high degree of surgical stress response, including neuroendocrine-metabolic and inflammatory-immune reactions [8]. Neuroendocrine effects are induced by changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal-brain axis. Thus, it showed that plasma cortisol levels were significantly elevated in rats subjected to chronic repetitive immobilization stress for 14 days [9].

It is known that the main glucocorticoid in primates is cortisol, while in rodents it is corticosterone due to inhibition of the CYP21 β enzyme, which is responsible for the synthesis of cortisol [10]. However, mouse serum cortisol and corticosterone have been shown to be closely correlated in dynamics under various physiological or stress conditions, with corticosterone being a more adaptation-related biomarker than cortisol under chronic stress conditions [11].

In our work, the levels of the pro-inflammatory cytokine IL-8 tended to decrease. CXCL8 is the most potent chemokine that attracts human neutrophils and plays a critical role in the response to infection and tissue damage [12]. The correlation between IL-8 and cortisol levels observed in our work in intact animals was absent after wound induction. Apparently, the activation of endocrine and immune mechanisms at the initial stage of the formation of chronic wounds was carried out by different regulatory pathways.

After wound induction, our work showed an increase in the expression of the pro-inflammatory cytokine IL-2 at the stage of inflammation. This appears to be because early

in the wound healing process, IL-2 signaling may play an important role in recruiting immune mediators to initiate the healing process and prevent microbial colonization of the wound site. This cytokine can also promote the proliferation of skin cells and blood vessels. Later, a decrease in IL-2 levels may help resolve inflammation by recruiting and expanding regulatory immune cells [13]. In the experimental group of rats on day 3 after wound induction, a positive correlation was noted between the levels of IL-8 and IL-2. Thus, IL-2 and IL-8 induced modulated inflammatory processes after wound induction.

It was found an increase in the level of insulin after the induction of an experimental complicated wound. There was a violation of the adaptive-compensatory metabolic reactions at the stage of inflammation after the operation. Insulin is the only hypoglycemic agent in the body. In addition, insulin also regulates the body's physiological metabolism, mainly through the receptor tyrosine kinase mechanism, to promote the body's glycogen, fat, and protein synthesis and regulate energy metabolism [14]. The results obtained in our study also are consistent with the literature data, which show an increase in insulin levels on the third day of the postoperative period [15].

Insulin has previously been shown to induce the expression of growth factors such as VEGF and promote healing primarily by increasing blood flow [16]. In our study, we also observed an increased expression of VEGF associated with the activation of this factor during tissue damage. VEGF is an important cytokine that leads to endothelial migration, production of chemotactic agents, proliferation, granulation tissue formation, and angiogenesis [17].

The secretion of pro-inflammatory cytokines, along with the above factors, affects the migration of fibroblasts that promote the deposition of collagen, epithelial and endothelial cells [18]. For example, IL-2 appears to act as a signal for fibroblast growth in a mechanism involving autophagy [19]. In our work, an increase in the concentration of PIIINP in the blood serum of animals with induced chronic wounds was observed. Serum PIIINP is associated with fibrillogenesis and thus is most commonly used as a marker of type III collagen synthesis during early wound healing [20]. Our results are consistent with the literature data, which show that an injury leads to an increase in the metabolism of type III collagen [21]. In severely injured patients, i. e., at high risk of chronic wound formation, elevated serum levels of procollagen type III propeptide were observed [22]. The histological studies carried out confirm the presence of collagen fibers in the wound samples.

Conclusions

At an early stage of chronic wound formation (inflammation stage):

1. A significant reaction of the endocrine system to damage was revealed – a statistically significant increase in the level of insulin and cortisol was found. Probably, the degree of involvement of the endocrine mechanisms of regulation

of metabolic processes is determined by the massiveness of the damage, and, along with other factors, can serve as a predictor of the chronicity of the process.

2. An increase in the level of IL-2 was found, which corresponds to the activation of inflammatory processes; the downward trend in IL-8 levels in animals with chronic wounds may seem to reflect a disruption in the mechanisms governing the inflammatory response; an increase in the levels of VEGF and PIINP indicates the simultaneous activation of synthesis processes already at this stage.

3. A change in the relationship between the regulation of the neurohumoral and immune systems was found. So, in intact animals, there was a correlation between the concentrations of IL-8 and cortisol, and after the induction of wounds, it was absent. Instead, a correlation was observed between IL-8 and IL-2 levels. That is, the activation of endocrine and immune mechanisms at the initial stage of the formation of

chronic wounds is probably carried out through different regulatory pathways.

4. Even though in our study, the histoarchitectonics of tissues in the area of damage on the 3rd day corresponded to the classical manifestations of the wound healing process at this stage, the obtained changes and the relationship between endocrine and immune factors may be precursors of the formation of the chronic wound in the future.

Prospects for further research. Currently, the formation of chronic wounds in patients with endocrine diseases is being studied. Primarily diabetes. However, in individuals without endocrine disease, wound-induced changes are possible and may be significant risk factors. The study of the relationship between endocrine and immune regulation is relevant for the development of new complex methods for the prevention and treatment of chronic wounds.

Funding

This study was funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

Information about the authors:

Pavlov S. B., PhD, DSc, Professor, Chief researcher of the Department of Urology, Nephrology and Andrology named after prof. A. G. Podrez, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3952-1511

Tamm T. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6372-2092

Komisova T. Ye., PhD, Professor, Acting Head of the Department of Human Anatomy and Physiology named after Professor Ya. R. Sinelnikov, H. S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3959-8575

Babenko N. M., PhD, Senior Researcher of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3117-8146

Kumetchko M. V., Junior Researcher of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9153-2461

Litvinova O. B., PhD, Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4558-6979

Відомості про авторів:

Павлов С. Б., д-р біол. наук, професор, головний науковий співробітник каф. урології, нефрології та андрології імені професора А. Г. Подреза, Харківський національний медичний університет, Україна.

Тамм Т. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Комісова Т. Є., канд. біол. наук, професор, в. о. зав. каф. анатомії і фізіології людини імені професора Я. Р. Синельникова, Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди, Україна.

Бабенко Н. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник каф. психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кумечко М. В., молодший науковий співробітник каф. психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи, Харківський національний медичний університет, Україна.

Літвінова О. Б., канд. біол. наук, асистент каф. клінічної лабораторної діагностики № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.

References

- Schilreff P, Alexiev U. Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4928. doi: 10.3390/ijms23094928.
- Pavlov SB, Litvinova OB, Babenko NM. Features of skin wound healing in rats with experimental chronic kidney disease. *Regul Mech Biosyst.* 2021;12(4):594-8. doi: 10.15421/022181.
- Pavlov SB, Babenko NM, Kumetchko MV, Litvinova OB, Semko NG, Mikhaylusov RN. The influence of photobiomodulation therapy on chronic wound healing. *Rom Rep Phys.* 2020;72(4):1-11.
- Gäddnäs F, Koskela M, Koivukangas V, Risteli J, Oikarinen A, Laurila J, et al. Markers of collagen synthesis and degradation are increased in serum in severe sepsis: a longitudinal study of 44 patients. *Crit Care.* 2009;13(2):R53. doi: 10.1186/cc7780.
- Easterling MR, Engbrecht KM, Crespi EJ. Endocrine regulation of epimorphic regeneration. *Endocrinology.* 2019;160(12):2969-80. doi: 10.1210/en.2019-00321.
- Pavlov SB, Babenko NM, Kumetchko MV, Litvinova OB, Mikhaylusov RN. Experimental Study of the Effect of Photobiomodulation Therapy on the Regulation of the Healing Process of Chronic Wounds. *Int J Photoenergy.* 2021;2021:1-10. doi: 10.1155/2021/3947895.

- [7] Royenko OO, Prokopyuk VY, Fahlko OV, Shevchenko NO, Prokopyuk OS. [Application of cryoconserved fetal membranes in therapy of trophic ulcers in experiment]. *Klinichna khirurgiia*. 2016;(5):69-72. Ukrainian.
- [8] Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, et al. Intraoperative Assessment of Surgical Stress Response Using Nociception Monitor under General Anesthesia and Postoperative Complications: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(20):6080. doi: 10.3390/jcm11206080.
- [9] Bhat MS, Rao G, Murthy KD, Bhat PG. Housing in pyramid counteracts neuroendocrine and oxidative stress caused by chronic restraint in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(1):35-42. doi: 10.1093/ecam/nel049.
- [10] Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*. 2004;25(6):947-70. doi: 10.1210/er.2003-0030.
- [11] Gong S, Miao YL, Jiao GZ, Sun MJ, Li H, Lin J, et al. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117503. doi: 10.1371/journal.pone.0117503.
- [12] Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(3):217-51. doi: 10.1038/s41423-023-00974-6.
- [13] Doersch KM, DelloStritto DJ, Newell-Rogers MK. The contribution of interleukin-2 to effective wound healing. *Exp Biol Med*. 2017;242(4):384-96. doi: 10.1177/1535370216675773.
- [14] Perrault D, Cobert J, Gadiraju V, Sharma A, Gurtner G, Pham T, et al. Foot Burns in Persons With Diabetes: Outcomes From the National Trauma Data Bank. *J Burn Care Res*. 2022;43(3):541-7. doi: 10.1093/jbcr/irac021.
- [15] Synytsyn MM. [Influence of anti-inflammatory hormone cortisol level on the incidence of chronic pain syndrome in patients after thoracotomy depending on the methods of postoperative analgesia used]. *Emergency Medicine*. 2019;(7):33-41. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180356.
- [16] Martínez-Jiménez MA, Valadez-Castillo FJ, Aguilar-García J, Ramírez-García Luna JL, Gaitán-Gaona FI, Pierdant-Perez M, et al. Effects of Local Use of Insulin on Wound Healing in Non-diabetic Patients. *Plast Surg (Oakv)*. 2018;26(2):75-9. doi: 10.1177/2292550317740688.
- [17] Savari R, Shafiei M, Galehdari H, Kesmati M. Expression of VEGF and TGF- β Genes in Skin Wound Healing Process Induced Using Phenytoin in Male Rats. *Jundishapur J Health Sci*. 2019;11(1):e86041. doi: 10.5812/jjhs.86041.
- [18] Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in Wound Healing. *Bioengineering*. 2021;8(5):63. doi: 10.3390/bioengineering8050063.
- [19] Kang R, Tang D, Lotze MT, Zeh II HJ. Autophagy is required for IL-2-mediated fibroblast growth. *Exp Cell Res*. 2013;319(4):556-65. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.11.012.
- [20] Jensen LT, Garbarsch C, Hørslev-Petersen K, Schuppan D, Kim K, Lorenzen I. Collagen metabolism during wound healing in rats. The aminoterminal propeptide of type III procollagen in serum and wound fluid in relation to formation of granulation tissue. *APMIS*. 1993;101(7):557-64. doi: 10.1111/j.1699-0463.1993.tb00146.x.
- [21] Borys J, Antonowicz B, Grabowska SZ. Changes of procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP) concentrations during healing of mandible fractures treated with biodegradable and titanium fixations. *Adv Med Sci*. 2013;58(2):434-41. doi: 10.2478/ams-2013-0019.
- [22] Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A, Lenk S, Duswald KH, Schweiberer L, et al. Increased serum concentrations of procollagen type III peptide in severely injured patients: an indicator of fibrosing activity? *Crit Care Med*. 1993;21(2):240-7. doi: 10.1097/00003246-199302000-00016.

Клінічний випадок тонко-тонкокишкової інвагінації, зумовлений метастазом меланоми

С. М. Завгородній^F, М. А. Кубрак^{*A,B,E}, М. Б. Данилюк^D, П. О. Бульба^{B,C}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

інвагінація, непрохідність, меланома.

Key words:

invagination, obstruction, melanoma.

Надійшла до редакції /
Received: 17.04.2023

Після доопрацювання /
Revised: 28.04.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 08.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:
pavlo.bulba@gmail.com

Кишкову непрохідність діагностують у близько 9,0 % хворих із гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини. Захворювання виявляють у будь-якому віці, проте найчастіше – у пацієнтів віком 25–50 років. Змішана кишкова непрохідність становить лише 3–7 %. Найчастіша форма змішаного виду кишкової непрохідності – інвагінація кишківника. Найпоширенішою причиною інвагінації у дорослих є пухлина кишківника. Рання діагностика й оптимальний обсяг оперативного лікування – головні складові успішного лікування пацієнта.

Мета роботи – ознайомити лікарів-практиків із випадком рідкісної кишкової непрохідності в дорослих і тактикою її ведення в умовах хірургічного стаціонара.

Матеріали та методи. Пацієнтка перебувала на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР (м. Запоріжжя). Хворій проведено передопераційну підготовку та оперативне втручання.

Результати. Пацієнтці ургентно під тотальною внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легенів виконано серединну лапаротомію. Під час огляду черевної порожнини візуалізовано множинні роздуті петлі тонкого кишківника. При ревізії на відстані 1,5 метра від зв'язки Трейца виявили об'ємне утворення тонкої кишки щільно-еластичної консистенції, представлене тонко-тонкокишковою інвагінацією, завдовжки до 10 см. Проксимальні відділи тонкого кишківника роздуті, світло-фіолетового кольору. Відділи тонкої кишки, які знаходилися дистальніше місця інвагінації, запалі. Виконали ручну дезінвагінацію тонкого кишківника. Під час візуального огляду кишка життєздатна; на протибрижовому краї виявили пухлину розмірами 1,8 см на 2,5 см, щільної консистенції, дрібнобугристу, темно-фіолетового неоднорідного забарвлення, що інфільтрує та деформує стінку тонкої кишки. Здійснили резекцію інвагінованої ділянки тонкої кишки з пухлиною з накладанням тонко-тонкокишкового анастомозу «бік-у-бік» дворядними вузловими капроновими швами.

Висновки. У цьому клінічному випадку вдалося лише інтраопераційно встановити остаточний діагноз і визначити наступну хірургічну тактику. Тільки рання діагностика меланоми дасть змогу уникнути ускладнень, що виявили в пацієнтки.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 40-44

A clinical case of small intestinal intussusception caused by metastatic melanoma

S. M. Zavorodnii, M. A. Kubrak, M. B. Danyliuk, P. O. Bulba

Intestinal obstruction is observed in about 9.0 % of patients with acute surgical pathology of the abdominal cavity. The disease occurs at any age, but more often between 25–50 years. Mixed intestinal obstruction is only 3–7 %. The most common form of mixed intestinal obstruction is intestinal invasion. The most common cause of intussusception in adults is an intestinal tumor. Early diagnosis and the optimal amount of surgical treatment are the main components of successful treatment of the patient.

Aim: to familiarize practitioners with a rare case of intestinal obstruction in adults and its management strategies in a surgical hospital.

Materials and methods. The patient was treated in the surgical department of the Communal Non-Profit Enterprise "City Hospital No. 7" Zaporizhzhia City Consul. The patient underwent preoperative preparation and surgical intervention.

Results. The patient underwent an emergency median laparotomy under total intravenous anesthesia with artificial lung ventilation. During the examination of the abdominal cavity, multiple distended loops of the small intestine were visualized. During the revision, at a distance of 1.5 meters from the ligament of Treitz, a volumetric formation of the small intestine of dense-elastic consistency, represented by small-intestinal invasion, up to 10 cm long, was detected. The proximal sections of the small intestine are distended, light purple in color. The

sections of the small intestine that were distal to the site of invasion were inflamed. Manual disinvasion of the small intestine was performed. The visual examination showed that the intestine was viable. There was a tumor found on the antral margin, measuring 1.8 × 2.5 cm, dense in consistency, finely tuberculated, dark purple heterogeneous in color, infiltrating and deforming the wall of the small intestine. Resection of the invaded area of the small intestine with the tumor was performed with the imposition of a small-small intestinal anastomosis "side to side" with two-row nylon sutures.

Conclusions. In this clinical case, it was possible to establish the final diagnosis and determine further surgical strategy only intraoperatively. Only early diagnosis of melanoma will allow avoiding the complications identified in this patient.

Modern medical technology. 2023;(2):40-44

Кишкову непрохідність діагностують у майже 9,0 % хворих із гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини. Захворювання виявляють у будь-якому віці, проте найчастіше – у пацієнтів віком 25–50 років [1]. Летальність становить до 17 % і є найбільшою серед гострої хірургічної патології органів черевної порожнини.

У структурі типів кишкової непрохідності провідне місце належить странгуляційній непрохідності внаслідок спайкової хвороби – майже 75 %. Змішана кишкова непрохідність становить лише 3–7 %. Найчастіша форма змішаного виду кишкової непрохідності – інвагінація кишківника [2]. Це захворювання виявляють здебільшого у дітей віком до 1 року, й воно є основною хірургічною патологією в осіб цього віку. За даними статистики, інвагінація кишківника є причиною кишкової непрохідності лише у 2–3 % дорослих. Найпоширеніша причина інвагінації в дорослих – пухлина кишківника [3]. Під час патоморфологічного обстеження найчастіше виявляють аденокарциному кишківника (до 40,0 % випадків), а меланому діагностують лише у 3,0–5,0 % хворих з інвагінацією [4].

Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із випадком рідкісної кишкової непрохідності в дорослих і тактикою її ведення в умовах хірургічного стаціонара.

Матеріали і методи дослідження

Пацієнтка перебувала на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР (м. Запоріжжя). Хворій проведено передопераційну підготовку та оперативне втручання.

Результати

Хвора К. (віком 50 років) госпіталізована 03.12.2022 р. до хірургічного відділення КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР зі скаргами на тупий, ниючий біль по всій поверхні живота, відчуття здуття живота, нудоту, загальну слабкість.

З анамнезу відомо, що хвора не мала оперативних втручань на органах черевної порожнини в минулому, епідеміологічний анамнез не обтяжений.

Під час об'єктивного огляду живіт здутий, асиметричний, пальпаторно больовий синдром наявний у всіх відділах живота, переважає в мезогастральній ділянці ліворуч. У хворої спостерігали видиму перистальтику кишківника в мезогастії (симптом Валя), а також виявлено позитивний симптом Руша: пальпаторно визначили малоболісне пухлиноподібне утворення в мезогастії зліва, тенезми при його пальпації. Симптоми подразнення очеревини у пацієнтки негативні. Хворій встановили назогастральний зонд 18 Fr, по зонду евакуйовано до 500 мл застійного шлункового вмісту.

Враховуючи результати об'єктивного обстеження, пацієнтці встановили диференційний діагноз гостра кишкова непрохідність.

Надалі хворій виконали мінімально необхідний обсяг лабораторних та інструментальних методів обстеження: загальноклінічні аналізи крові та сечі, визначення рівнів білірубіну, креатиніну, сечовини, загального білка, глюкози, електролітів крові, а також оглядову рентгенографію органів черевної порожнини в положенні стоячи у двох проєкціях.

За даними лабораторного обстеження виявили виражений лейкоцитоз ($28,1 \times 10^9/\text{л}$) з підвищенням кількості юних форм нейтрофілів (паличкоядерні нейтрофіли – 14,0 %).

За результатами рентгеновського обстеження діагностували численні кишкові аркади з рівнями рідини та газу, що є патогномонічними рентгенологічними ознаками гострої тонкокишкової непрохідності.

Враховуючи наведені результати лабораторних та інструментальних методів діагностики, хворій встановили попередній клінічний діагноз гостра тонкокишкова непрохідність. Після цього хвора направлена до операційної для невідкладного хірургічного втручання. З часу госпіталізації до встановлення діагнозу минуло 1,5 години.

В умовах операційної хвору оглянув анестезіолог; розпочали внутрішньовенну інфузію розчинами кристалолідів в об'ємі до 1200 мл.

Під тотальною внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легенів виконано серединну лапаротомію. Під час огляду черевної порожнини візуалізовано множинні роздуті петлі тонкого кишківника. При ревізії на відстані 1,5 метра від зв'язки Трейца визначили об'ємне утворення тонкої кишки щільно-еластичної



Рис. 1. Інтраопераційний вигляд тонко-тонкокишкової інвагінації.

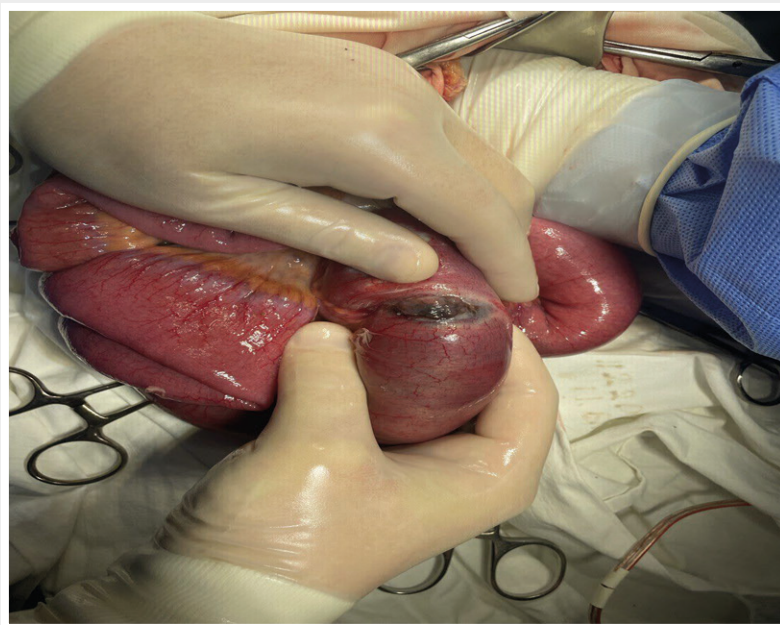


Рис. 2. Зовнішній вигляд метастатичного ураження стінки тонкої кишки, що виявили після дезінвагінації кишківника.

консистенції, представлено тонко-тонкокишковою інвагінацією, завдовжки до 10 см. Проксимальні відділи тонкого кишківника роздуті, світло-фіолетового кольору. Відділи тонкої кишки, що знаходилися дистальніше місця інвагінації, запалі. Виконали ручну дезінвагінацію тонкого кишківника. Під час візуального огляду кишка життєздатна; на протибрижовому краї виявили пухлину розмірами 1,8 см на 2,5 см, щільної консистенції, дрібнобугристу, темно-фіолетового неоднорідного забарвлення, що інфільтрує та деформує стінку тонкої кишки (рис. 1, 2).

Під час наступної ревізії черевної порожнини в ділянці дна шлунка по великій кривизні, в товщі великого чіпця пальпаторно виявили два новоутворення до 2,0 см у діаметрі, щільної консистенції, спаяні зі стінкою шлунка. Печінка під час візуального огляду – без об'ємних утворень, інші патології в черевній порожнині не виявлено. Цю інтраопераційну знахідку визначили як злоякісне новоутворення (метастаз?) тонкого кишківника з формуванням тонко-тонкокишкової інвагінації та розвитком гострої тонкокишкової непрохідності. Мобілізовано зв'язку Трейца, виконано ретроградне зці-

джування тонкокишкового вмісту в шлунок з наступною аспірацією вмісту через назогастральний зонд (видалено майже 2 літри вмісту). Здійснили резекцію інвагінованої ділянки тонкої кишки з пухлиною з накладанням тонко-тонкокишкового анастомозу «бік-у-бік» дворядними вузловими капроновими швами.

Враховуючи тонкокишкову непрохідність, здійснили назогастральну інтубацію тонкого кишківника ентеральним зондом 16 Fr, зонд заведено до місця тонко-тонкокишкового анастомозу. Встановили силіконові дренажі в підпечінковий простір, по лівому боковому фланку живота та в порожнину таза, вивели через контрапертури на шкіру. Лапаротомна рана пошарово зашита. Видалений макропрепарат направили для патоморфологічного дослідження.

Перебіг післяопераційного періоду – без ускладнень. Функція кишківника відновлена на другу добу після втручання, зонд видалили на третю добу. Дренажі з черевної порожнини видалили на 2–3 добу післяопераційного періоду.

Результати патоморфологічного дослідження:

1. Макроскопічно: сегмент тонкої кишки до 75 см з ділянкою інвагінації до 15 см. Інвагінована частина кишки з потовщенням слизової оболонки та виразними крововиливами по стінці та мезентерії. На стінці тонкої кишки – бугристе щільне темно-фіолетове утворення до 2,0 см у діаметрі, що інфільтрує всі шари кишківника;

2. Мікроскопічно: метастаз меланоми в кишці з поширенням у власній пластинці слизової, підслизової, м'язовому шарі стінки кишки.

У післяопераційному періоді, після отримання результатів патоморфологічного дослідження, пацієнтку проконсультував онколог. Хворій здійснили дерматоскопію, комп'ютерну томографію органів черевної та грудної порожнин. За даними дерматоскопії первинне вогнище меланоми не виявлено. У результаті комп'ютерної томографії органів черевної та грудної порожнин

визначили екзофітні новоутворення шлунка, вторинні вогнищеві ураження м'яких тканин множинної локалізації та КТ-ознаки новоутворення костальної поверхні парієтальної плеври зліва.

Для наступного лікування та дообстеження хвора направлена до лікаря-онколога КНП «Запорізький регіональний протипухлинний центр» Запорізької обласної ради.

Обговорення

Діагностика інвагінації кишківника має певні труднощі в передопераційному періоді в зв'язку зі спорідненістю клінічної картини з іншими видами непрохідності. У пацієнтки, клінічний випадок якої наведено, визначили типові ознаки тонкокишкової непрохідності і клінічно, і за результатами додаткових методів дослідження.

На відміну від цього випадку, інвагінацію кишківника діагностують в осіб дитячого віку, й тоді хірургічна тактика найчастіше передбачає дезінвагінацію ураженого проміжку.

У наведеному клінічному випадку під час дезінвагінації виявили метастатичне ураження стінки тонкої кишки, що потребувало резекції та накладання анастомозу.

Висновки

1. Описано клінічний випадок тонко-тонкокишкової інвагінації, що зумовлена метастазом меланоми в кишківник. У цієї пацієнтки лише інтраопераційно вдалося виявити причину непрохідності, а патоморфологічне дослідження дало змогу встановити остаточний патогістологічний діагноз.

2. Рання діагностика меланоми дасть змогу зменшити кількість занедбаних форм цієї онкопатології та уникнути розвитку можливих ускладнень, що виявлені в пацієнтки.

Відомості про авторів:

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

Кубрак М. А., д-р філософії, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4051-9336

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

Бульба П. О., лікар-інтерн, каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-5353-2184

Information about authors:

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kubrak M. A., PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bulba P. O., Doctor-intern, Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- [1] Aydin N, Roth A, Misra S. Surgical versus conservative management of adult intussusception: Case series and review. *Int J Surg Case Rep.* 2016;20:142-6. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.01.019.
- [2] Yunusov SSH, Maeda H, Mamarajabov SE, Khasanov KK, Sakamoto J, Baymakov SR. A semi-emergency surgery case of jejunal intussusception in an adult due to tumor. *Ann Cancer Res Ther.* 2020;28(1):22-4. doi: 10.4993/acrt.28.22.
- [3] Gange ER, Grieco MA, Myers SD, Guenther TM. Idiopathic adult intestinal intussusception: a rare cause of an acute surgical abdomen. *J Surg Case Rep.* 2020;2020(12):rjaa542. doi: 10.1093/jscr/rjaa542.
- [4] Su T, He L, Zhou T, Wu M, Guo Y, Wang Q, et al. Most Adult Intussusceptions are Caused by Tumors: A Single-Centre Analysis. *Cancer Manag Res.* 2020;12:10011-15. doi: 10.2147/CMAR.S268921.

Випадок ефективного комплексного лікування некротичного ентероколіту в новонародженій дитини

М. Ю. Курочкін^{1,A,D,F}, А. Г. Давидова^{*1,C,D,E}, І. Г. Денисенко^{2,B}, О. М. Крупінова^{2,B}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

некротичний ентероколіт, лікування, новонароджений.

Key words:

necrotizing enterocolitis, treatment, newborn.

Надійшла до редакції / Received: 18.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 18.05.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

***E-mail:** annadavydova1978@gmail.com

Некротичний ентероколіт – запальне захворювання, спричинене інфекційними агентами на фоні незрілості механізмів місцевого захисту та/або гіпоксично-ішемічного пошкодження слизової оболонки кишківника, що призводить до генералізації з виникненням системної запальної реакції. Патогенетичні механізми, що спричиняють ураження кишкової стінки, – ішемія та біль. Тому патогенетично обґрунтоване використання центральних нейроаксіальних блокад (каудально-епідуральних), які забезпечують анальгетичний ефект і прегангліонарну блокаду симпатичної нервової системи.

Мета роботи – ознайомити лікарів-практиків із випадком успішної комплексної інтенсивної терапії з використанням нейроаксіальних блокад у новонародженій дитини з некротичним ентероколітом.

Матеріали та методи. Дитина перебувала на лікуванні в відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя). Дитині зробили клінічні та біохімічні аналізи крові, здійснили мікробіологічні, рентгенологічні й ультразвукові дослідження на обладнанні лікарні.

Результати. Дитину з тяжким перебігом некротичного ентероколіту прооперували, оскільки було припущення про перфорацію кишківника та пневмоперитонеум; здійснили ревізію органів черевної порожнини. Виявили, що тонкий і товстий кишківник на всій довжині мали множинні крововиливи та пухирці повітря в підсерозній оболонці, але ділянки перфорації не визначили. Надалі дитина одержала консервативне лікування з використанням антибактеріальних (призначили за деескалаційним принципом, враховуючи результати бактеріологічного дослідження та чутливість мікрофлори), протигрибкових засобів, імунозамісної терапії (внутрішньовенний імуноглобулін), повного парентерального харчування (глюкоза, амінокислоти, ліпідні емульсії). Крім цього стандартного лікування, дитині в післяопераційному періоді для ефективної аналгезії, покращення мікроциркуляції та спланхнічного кровотоку призначили каудально-епідуральні блокади двічі на добу протягом тижня.

Висновки. Хірургічне втручання, здійснене новонародженій дитині з другою стадією некротичного ентероколіту (пневматоз кишківника), коли не було змоги виключити його перфорацію, суттєво не вплинуло на перебіг захворювання, тому позитивний наслідок можна вважати результатом ефективної комплексної інтенсивної терапії. Вирішальним фактором, який вплинув на позитивний результат лікування некротичного ентероколіту (запобігання перфорації та перитоніту), на наш погляд, є застосування нейроаксіальних каудально-епідуральних блокад, що сприяли покращенню мікроциркуляції в спланхнічній зоні, усуненню ішемії кишечника та ефективному знеболюванню.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 45-49

A case of successful comprehensive treatment of necrotizing enterocolitis in a newborn child

M. Yu. Kurochkin, A. H. Davydova, I. H. Denysenko, O. M. Krupinova

Necrotizing enterocolitis is an inflammatory disease caused by infection and hypoxic-ischemic damage of the intestinal mucosa, which leads to generalization with the development of a systemic inflammatory response. The pathogenetic mechanisms leading to intestinal wall damage are ischemia and pain. Therefore, the use of central neuraxial blocks, which provide the analgesic effect and preganglionic blockade of the sympathetic nervous system, is pathogenetically justified.

The aim of the work is to acquaint practitioners with the case of successful comprehensive treatment using neuraxial blocks in a newborn with necrotizing enterocolitis.

Materials and methods. The child was treated at the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Newborns of Zaporizhzhia City Pediatric Hospital No. 5. He underwent clinical and biochemical blood tests, microbiological, radiological and ultrasound examinations using hospital equipment.

Results. A child was operated due to suspected intestinal perforation and pneumoperitoneum. It was found that throughout the small and large intestines had multiple hemorrhages and air bubbles in the subserosa, but no perforation sites were found. Subsequently, the child underwent conservative treatment with antibacterial therapy according to the de-escalation principle, antifungal therapy, intravenous immunoglobulins, total parenteral nutrition. In addition to this standard treatment, the child underwent caudal-epidural blocks twice a day for a week in the postoperative period for effective analgesia, improvement of microcirculation and splanchnic blood flow.

Conclusions. Surgical intervention performed on a newborn child with the second stage of necrotizing enterocolitis (intestinal pneumatosis), when its perforation could not be excluded, did not significantly affect the course of the disease, so the positive outcome can be considered the result of successful comprehensive intensive care. In our opinion, the decisive factor that influenced the positive treatment outcomes (prevention of perforation and peritonitis) was the effect of neuraxial caudal epidural blocks, which contributed to the improvement of microcirculation in the splanchnic area, elimination of intestinal ischemia and effective anesthesia.

Modern medical technology. 2023;(2):45-49

Одна з актуальних проблем сучасної неонатології, що суттєво впливає на показники захворюваності та смертності новонароджених, – некротичний ентероколіт (НЕК).

НЕК новонароджених – неспецифічне запальне захворювання, спричинене інфекційними агентами на фоні незрілості механізмів місцевого захисту та/або гіпоксично-ішемічного пошкодження слизової оболонки кишківника, що призводить до генералізації з виникненням системної запальної реакції [7,9]. Переважна більшість новонароджених із НЕК (90 %) – недоношені діти з масою тіла 1500 г і менше, а показники летальності становлять 20–60 % (залежно від стадії захворювання) [10].

Етіологія НЕК остаточно не з'ясована, але чимало дослідників довели, що цей патологічний стан виникає найчастіше через 10–14 діб після народження дитини, коли кишківник уже колонізований мікроорганізмами. Два фактори, що «запускають» процес НЕК – ішемія і біль [8].

Вважають, що адекватна мікроциркуляція в кишковій стінці новонародженого, яка забезпечує оптимальну доставку кисню та інших корисних речовин, знаходиться в певному балансі між вазоконстрикцією (внаслідок впливу ендотеліну 1) та вазодилатацією (медіатор – оксид азоту) [3]. Тому будь-яка гіпоксія (передчасне відшарування плаценти, незрілість легень у недоношених, вроджені вади серцево-судинної системи та інші фактори) призводить до порушення цього балансу в бік ендотеліну 1, а також порушення мікроциркуляції внаслідок спазму та ішемії. Ішемія – «пусковий» патогенетичний механізм, що призводить до ураження кишкової стінки. При цьому порушується бар'єр слизової оболонки кишківника, внаслідок чого проникність епітелію різко збільшується. Це створює передумови до транслокації мікроорганізмів у системний кровотік і виникнення генералізованої ендогенної інтоксикації. Другий важливий патогенетичний фактор, що підсилює порушення мікроциркуляції та судинний спазм, – біль [6]. Використання центральних нейроаксiальних блокад (каудально-епідуральних) місцевим анестетиком, що

забезпечує відмінний анальгетичний ефект і прегангліо-нарну блокаду симпатичної нервової системи, вважали патогенетично обґрунтованим. Каудальні блокади часто застосовують під час різних оперативних втручань у новонароджених і дітей [1,2,4,5,11–13,15], але повідомлень щодо їх застосування на ранніх стадіях НЕК у новонароджених для запобігання перфорації кишок у доступній фаховій літературі не виявили.

Розрізняють три стадії НЕК:

– стадія I (припущення) – клінічні ознаки та симптоми НЕК, субілеус;

– стадія II (підтверджений НЕК) – клінічні ознаки та симптоми НЕК + рентгенологічно підтверджений пневматоз кишкової стінки; помірно виражений або тяжкий НЕК із системною інтоксикацією;

– стадія III – клінічні ознаки та симптоми НЕК + рентгенологічно підтверджений пневматоз кишкової стінки, вільний газ у черевній порожнині, критичний стан [8,14].

Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із випадком успішної комплексної інтенсивної терапії з використанням нейроаксiальних блокад у новонародженої дитини з некротичним ентероколітом.

Матеріали і методи дослідження

Дитина перебувала на лікуванні в відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТ-н) КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя). Дитині зробили клінічні та біохімічні аналізи крові, здійснили мікробіологічні, рентгенологічні й ультразвукові дослідження на обладнанні лікарні.

Результати

Дитина від 8 вагітності, мати на обліку не перебувала, не обстежена. Попередні вагітності закінчувались пологами (8 дітей, одна дитина з двійні померла). Пологи 8, двійнею, в 36 тижнів, шляхом кесаревого розтину.

Народилася дівчинка, маса тіла – 1705 г, довжина тіла – 45 см, оцінка за шкалою Апгар – 7/76. Стан дитини від народження тяжкий внаслідок важких респіраторних порушень, неврологічної симптоматики та морфофункціональної незрілості. Оцінка за шкалою Довнес – 4 бали, за Томпсон – 7 балів. Годувалась через зонд по 12 мл, утримувала. Катетеризація пупкової вени в пологовому залі. У пологовому будинку одержувала ампіцилін 100 мг/кг та гентаміцин 4 мг/кг від народження, канавіт, фуросемід, дофамін, IT за фізіологічною потребою.

На третю добу життя дитина переведена до відділення патології новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя). Стан дитини під час госпіталізації тяжкий внаслідок інтоксикації, церебрального пригнічення, морфофункціональної незрілості. Через три доби стан дитини погіршився через геморагічні прояви: вміст шлунка – з кров'ю, живіт напружений, недоступний глибокій пальпації, дитина болісно реагувала на пальпацію. Шкіра іктерично-сіра, з мармуровим рисунком, періоральний ціаноз. Кисневої залежності немає.

Дитину оглянули дитячий анестезіолог і хірург. Здійснили оглядову рентгенографію органів черевної порожнини, виявили пневматоз кишківника, припустили пневмоперитонеум (рис. 1). Враховуючи тяжкість стану, дитину перевели до ВАІТ-н.

Оскільки не було змоги виключити перфорацію кишківника, призначили оперативне втручання. Того самого дня дитину прооперували, здійснили ревізію органів черевної порожнини. Під час ревізії виявили, що тонкий кишечник по всій довжині мав множинні крововиливи, пухирці повітря в підсерозній оболонці (рис. 2), такі самі результати отримали під час огляду товстого кишківника. Ділянки перфорації в результаті ревізії не виявили. Черевна порожнина дренована.

Дитині здійснили комбіновану загальну анестезію з використанням натрію оксидутирату в дозі до 150 мг/кг, кетаміну, каудально-епідурального блоку 0,2 % розчином бупівакаїну в дозі 2 мг/кг (загальний введений об'єм – 1 мл/кг), міорелаксантами на штучній вентиляції легень. Під час анестезії, а також у післяопераційному періоді для запобігання гіпотензії застосовували добутамін у кардіотонічних дозах (5–7 мг/кг/хв).

За результатами обстежень, у загальному аналізі крові дитини неодноразово виявляли запальні зміни (лейкоцитоз, поява юних форм нейтрофілів). У біохімічних аналізах – підвищення рівнів білірубину та трансаміназ. У висівах з калу та носоглотки визначили полірезистентні госпітальні штами *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Stenotrophomonas maltophilia*; в крові під час одного з досліджень виділили *Streptococcus haemolyticus*.

У післяопераційному періоді, крім антибактеріальної терапії, що призначена за деескалаційним принципом, враховуючи результати бактеріологічного дослідження і чутливість мікрофлори (меропенем із ванкоміцином у вікових дозах, надалі – амікацин), хво-

рий отримував протигрибкову, імунозамісну терапію (внутрішньовенний імуноглобулін); повне парентеральне харчування (глюкоза, амінокислотні суміші та жирові емульсії).

Післяопераційну аналгезію здійснювали за допомогою постійної інфузії фентанілу 0,005 % у дозі 5 мкг/кг/год з поступовим зменшенням дози до 2–3 мкг/кг/год; надалі скасовували та призначали інфулган (парацетамол) внутрішньовенно в дозі 7,5 мг/кг тричі на добу. В післяопераційному періоді (після каудальної блокади під час оперативного втручання) для ефективної аналгезії, покращення мікроциркуляції та спланхнічного кровотоку дитині призначили каудально-епідуральні блокади з 0,2 % бупівакаїном двічі на добу протягом тижня.

На штучній вентиляції легень дитина перебувала протягом 4 діб, надалі переведена на самостійне дихання з дотацією кисню в кувез. У відділенні інтенсивної терапії дитина перебувала впродовж трьох тижнів. Динаміка стану в процесі інтенсивної терапії позитивна: регресували клініко-лабораторні прояви септичного процесу, повністю відновилася здатність до ентерального засвоєння їжі, перистальтики кишок, регресував біль, з'явилися самостійні випорожнення без патологічних домішок.

Дитина переведена до відділення патології новонароджених, надалі виписана додому в задовільному стані.

Обговорення

Оперативне втручання, здійснене дитині з другою стадією розвитку НЕК (пневматоз кишківника), було превентивним заходом у зв'язку з високою імовірністю перфорації. Тому здійснили дронування черевної порожнини для запобігання генералізації інфекції на випадок перфорації кишківника, виникнення розлитого перитоніту.

На перебіг захворювання оперативне втручання суттєво не вплинуло, а вирішальне значення відіграла ефективна комплексна інтенсивна терапія, що передбачала використання каудально-епідуральних блокад. Завдяки їм відновилася мікроциркуляція в ураженому кишківнику, вони сприяли також усуненню головних патофізіологічних факторів розвитку НЕК – ішемії та болу.

Наголосимо на ефективності антибактеріальної терапії, що призначена за деескалаційним принципом, а також імунозамісної терапії. Бактеріологічне дослідження крові, що здійснили, підтвердило сепсис (висів із крові гемолітичного стрептококу), у висівах з інших локацій – масивний ріст полірезистентної мікрофлори. За результатами загального аналізу крові, найвищі показники лейкоцитарного індексу інтоксикації встановили в перші 3 доби з часу погіршення стану дитини.

У процесі лікування всі клініко-лабораторні прояви НЕК та сепсису у новонародженої дитини регресували.

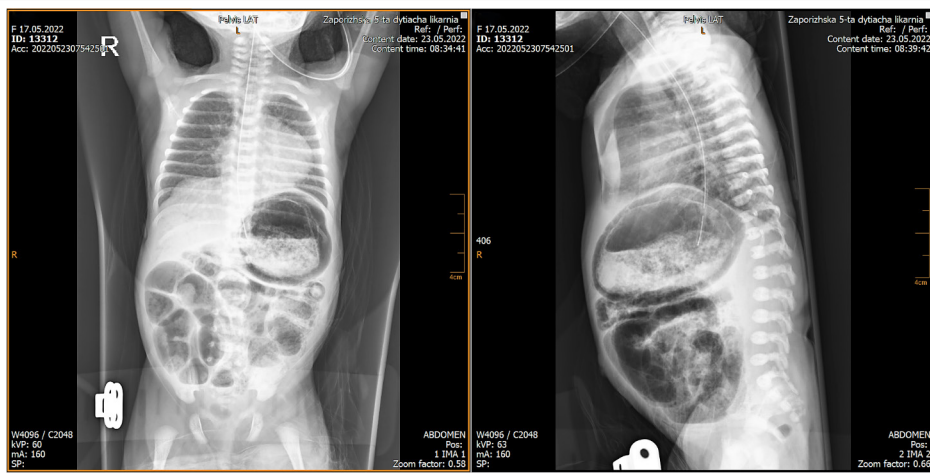


Рис. 1. Рентгенографія органів черевної порожнини на шосту добу життя пацієнта. Виразений пневматоз кишківника, припущення про наявність вільного газу в черевній порожнині.

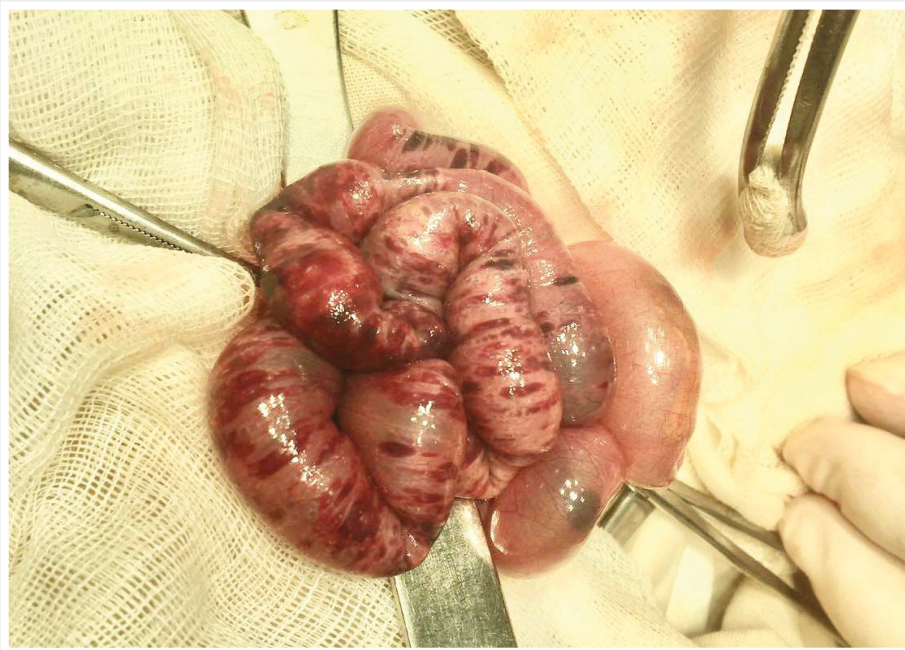


Рис. 2. Зовнішній вигляд кишківника дитини під час оперативного втручання. Численні субсерозні крововиливи.

Висновки

1. Хірургічне втручання, що здійснили новонародженій дитині з другою стадією НЕК (пневматоз кишківника), коли не було змоги виключити його перфорацію, суттєво не вплинуло на перебіг захворювання, тому позитивний наслідок можна вважати результатом ефективної комплексної інтенсивної терапії.

2. Вирішальним фактором, що вплинув на позитивний результат лікування НЕК (запобігання перфорації та перитоніту), на наш погляд, є застосування нейроаксіальних каудально-епідуральних блокад, які сприяли покращенню мікроциркуляції в спланхнічній зоні, усуненню ішемії кишечника та ефективному знеболюванню.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення впливу каудально-епідуральних блокад на ранніх стадіях НЕК (субілеус) на перебіг захворювання у новонароджених. Основна мета досліджень щодо застосування нейроаксіальних анестезій при НЕК новонароджених – підтвердження їхнього позитивного впливу на стан мікроциркуляції та больового стресу, сприяння швидкому відновленню функції кишківника.

Наукове обґрунтування дасть змогу ширше використовувати нейроаксіальні блокади на ранніх стадіях НЕК для профілактики настання стадій пневматозу та перфорації. Це сприятиме істотному зменшенню летальності при цій патології.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», держреєстрація № 0120U101143 (2019–2024).

Відомості про авторів:

Курочкін М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3536-9775

Давидова А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6689-5121

Денисенко І. Г., зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП, м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5240-4432

Крупінова О. М., лікар відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП, м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-1318-2711

Information about the authors:

Kurochkin M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Davydova A. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Denysenko I. H., MD, Head of Neonatal Anesthesiology and Intensive Care Unit, Communal Non-Commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

Krupinova O. M., MD, Neonatal Anesthesiology and Intensive Care Unit, Communal Non-commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

References

- [1] Chini M, Gretenkord S, Kostka JK, Pöppel JA, Cornelissen L, Berde CB, et al. Neural Correlates of Anesthesia in Newborn Mice and Humans. *Front Neural Circuits*. 2019;13:38. doi: 10.3389/fncir.2019.00038.
- [2] Choi EK, Park S, Park KB, Kwak KH, Park S. Postoperative emergence agitation and intraoperative sevoflurane sedation under caudal block in children: a randomized comparison of two sevoflurane doses. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2019;14(4):434-40. doi: 10.17085/apm.2019.14.4.434.
- [3] Drucker NA, Jensen AR, Te Winkel JP, Markel TA. Hydrogen Sulfide Donor GYY4137 Acts Through Endothelial Nitric Oxide to Protect Intestine in Murine Models of Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Ischemia. *J Surg Res*. 2019;234:294-302. doi: 10.1016/j.jss.2018.08.048.
- [4] Fideler F, Walker M, Grasshoff C. Effects of awake caudal anesthesia on mean arterial blood pressure in very low birthweight infants. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):175. doi: 10.1186/s12871-020-01094-8.
- [5] Gawe ZA, Isa HM, Almashaur MM, Haider F, Almulla K. The Effect of Caudal Anesthesia Block on Perioperative Pain Control and Reduction of the Anesthetic Agent in Pediatric Infraumbilical Surgery: A Prospective Randomized Trial Study. *Anesth Essays Res*. 2022;16(3):301-6. doi: 10.4103/aer.aer_64_22.
- [6] Heesterbeek DA, Bardoel BW, Parsons ES, Bennett I, Ruyken M, Doorduijn DJ, et al. Bacterial killing by complement requires membrane attack complex formation via surface-bound C5 convertases. *EMBO J*. 2019;38(4):e99852. doi: 10.15252/embj.201899852.
- [7] Isani MA, Delaplain PT, Grishin A, Ford HR. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(3):417-23. doi: 10.1097/MOP.0000000000000629.
- [8] Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review. *World J Clin Pediatr*. 2019;8(2):23-32. doi: 10.5409/wjcp.v8.i2.23.
- [9] Markel TA, Martin CA, Chaaban H, Canvasser J, Tanner H, Denchik H, et al. New directions in necrotizing enterocolitis with early-stage investigators. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):35-40. doi: 10.1038/s41390-020-1078-0.
- [10] Patel RM, Josephson CD, Shenvi N, Maheshwari A, Easley KA, Stowell S, et al. Platelet transfusions and mortality in necrotizing enterocolitis. *Transfusion*. 2019;59(3):981-8. doi: 10.1111/trf.15112.
- [11] Rossi S, Buonocore G, Bellieni CV. Management of pain in newborn circumcision: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(1):13-20. doi: 10.1007/s00431-020-03758-6.
- [12] Tao B, Liu K, Wang D, Ding M, Yang N, Zhao P. Perioperative effects of caudal block on pediatric patients in laparoscopic upper urinary tract surgery: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):427. doi: 10.1186/s12887-019-1812-0.
- [13] Vorotyntsev SI, Hrynovska MB, Sofilkanych MM, Zakharchuk OV. Efficacy of regional analgesia techniques in abdominal surgery patients with obesity. *Pathologia*. 2018;15(2):229-35. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141426.
- [14] Wang K, Tao G, Sun Z, Sylvester KG. Recent Potential Noninvasive Biomarkers in Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:8413698. doi: 10.1155/2019/8413698.
- [15] Wiegele M, Marhofer P, Lönnqvist PA. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. *Br J Anaesth*. 2019;122(4):509-17. doi: 10.1016/j.bja.2018.11.030.

Features of detection of latent tuberculosis infection and tuberculosis in children from household contacts within a household (clinical case)

Yu. V. Myronchuk^{*1,A-F}, O. O. Pushnova^{2,A,B,C}, L. I. Chernyshova^{2,A,C}, O. V. Dvizov^{2,B,C}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²PNE "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology" ZRC, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Ключові слова:

туберкульоз, діти, домогосподарства, невакциновані, комп'ютерна томографія.

Key words:

tuberculosis, children, households, unvaccinated, CT scan.

Надійшла до редакції / Received: 01.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 17.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 19.05.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail: yashmayulya92@gmail.com

Aim: to demonstrate the features of detection and diagnosis of latent tuberculosis infection and pulmonary tuberculosis in children from household contacts based on own clinical observation.

Materials and methods. A clinical case of own observation of pulmonary tuberculosis and latent tuberculosis infection in children from household contacts who were treated in the paediatric department of the clinical base of the Phthysiatry and Pulmonology Department of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on Public Non-Profit Enterprise of the "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology" of Zaporizhzhia Regional Council.

Results. Children from household contacts were examined at ages: 8 months, 2, 3, 5 and 7 years, after their mother was diagnosed with tuberculosis (TB). All children showed an increase in tuberculin skin test, at the X-ray of the thoracic cavity organs (TCO) no changes were detected in any child. Taking into account the age of the children and their constant residence with the index patient, a decision was made to conduct an additional examination using CT scan of the TCO. Thus, three children were diagnosed with pulmonary tuberculosis – primary tuberculosis complex, and two were infected. After receiving the results of the culture test in the gastric lavage, the youngest child was found MBT, which was resistant to first-line drugs, namely isoniazid and rifampicin, which required a treatment regimen adjustment. It should be noted that the youngest girl, who was not vaccinated, had the most widespread process in the lungs compared to other children.

Conclusions. Monitoring and screening of children who have been in contact with the index patient within the household maximises the detection of additional cases of latent tuberculosis infection and pulmonary TB. The most at-risk groups are those who not vaccinated with BCG vaccine and children under 5 years of age. Early detection and timely prescription of anti-TB therapy is the key not only to effective treatment, but also to preventing the transmission of TB infection.

Modern medical technology. 2023;(2):50-57

Особливості виявлення латентної туберкульозної інфекції та туберкульозу в дітей із родинного контакту в межах побуту (клінічний випадок)

Ю. В. Мирончук, О. О. Пушнова, Л. І. Чернишова, О. В. Двізов

Мета роботи – на прикладі власного клінічного спостереження показати особливості виявлення та діагностики латентної туберкульозної інфекції та легеневого туберкульозу в дітей з осередкового контакту.

Матеріали та методи. Описано клінічний випадок із діагностики легеневого туберкульозу та латентної туберкульозної інфекції в дітей із сімейного контакту, які перебували на лікуванні в дитячому відділенні Комунального некомерційного підприємства «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради, що є клінічною базою кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Результати. Обстежили дітей із родинного контакту віком 8 місяців, 2, 3, 5 і 7 років після виявлення туберкульозу (ТБ) в їхньої матері. В усіх дітей визначили збільшення показників туберкулінової шкірної проби, але не виявили зміни за даними рентгенографії органів грудної порожнини (ОГП). Враховуючи вік дітей і постійне проживання з індексним пацієнтом, ухвалили рішення про дообстеження за допомогою комп'ютерної томографії ОГП. У результаті в трьох дітей виявили легеневи туберкульоз – первинний туберкульозний комплекс, а двоє – інфіковані. Після отримання результатів культурального дослідження в наймолодшій дитини виявили в ПВШ МБТ, яка була стійкою до препаратів I ряду, а саме ізоніазиду та рифампіцину, що зумовило необхідність корекції схеми лікування. Зазначимо,

що саме наймолодша дівчинка, яка не була вакцинованою, мала найпоширеніший процес у легенях порівняно з іншими дітьми.

Висновки. Відстежування та скринінг дітей, які контактували з індексним пацієнтом у межах домогосподарства, максимізує виявлення додаткових випадків латентної туберкульозної інфекції та легеневого ТБ. Найбільшою групою ризику є нещеплені вакциною БЦЖ та діти віком до 5 років. Раннє виявлення та своєчасне призначення протитуберкульозної терапії – не лише запорука ефективного лікування, але й запобігає передачі туберкульозної інфекції.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 50-57

Tuberculosis is a serious danger to children's health. Today, this disease is still relevant, and the epidemiological situation in Ukraine is still difficult, mostly due to the large number of tuberculosis (TB) patients. Particular attention is focused on the most sensitive groups – children and teenagers. First and foremost, the problem of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is still acute, as Ukraine is among the countries with a high burden of MDR / RIF-TB, which is reflected in the morbidity among children [1].

The effectiveness of contact testing and preventive therapy among children remains poorly researched, but identifying and prioritising risk groups in children is crucial in the fight against tuberculosis. That is why modern international guidelines focus on testing and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in risk groups. In addition, these include infants, children under 5 years of age, and HIV-infected people, who have been in contact with a patient with pulmonary TB at the household level [2]. Thus, according to the WHO definition [3], a household contact is a person who has shared the same enclosed living space with the index patient (IP) for one or more nights and/or has frequently and systematically stayed in the same room for long periods during the day for 3 months prior to the start of the current course of treatment. It should also be noted that the person for whom the contact investigation is being carried out, the IP, may not be the source of the infection.

Belogortseva O. I. et al. [4] found that household contacts with relatives of patients with tuberculosis, especially those who are bacterial excretors, present the greatest danger to children. According to their study, among those in contact with a MDR+ patient, 55 % had drug-resistant TB (DR-TB). Furthermore, children at risk of multidrug-resistant TB and MDR-TB prevailed, accounting for 26.7 % and 11.3 %, respectively.

The meta-analysis by L. Martinez et al. [5] showed that among infants and young children, the risk of developing tuberculosis is very high. For example, children who tested positive for TB infection, had a significantly higher incidence than children who tested negative, mostly among children under 5 years of age. The majority of these cases were diagnosed after the beginning of the contact tracing and could not have been avoided through prevention. Therefore, the authors emphasise the need for early prevention through rapid diagnosis of adult TB cases. This is in line with the findings of other researchers H. E. Jenkins and C. M. Yuen [6], who indicate that children in the households of MDR-TB patients infected with tuberculosis are at high risk of developing MDR-TB in the future. Thus, according to their estimates,

household contacts studies can annually detect 39–50 % of the estimated number of children who develop MDR-TB.

Another meta-analysis also found higher rates of infection among children aged 0–4 years compared to children aged 10–14 years. The authors' findings suggest that focusing TB prevention efforts on household contacts is quite effective [7].

In the studies of B. T. Haerana et al. [8] noted that poor nutritional status, lack of BCG immunisation and high intensity of contact with TB patients, were the most significant predictors of TB infection in children, who had contact with a patient within the household, with a model contribution of 64 %.

The most effective in preventing tuberculosis is the BCG vaccine [9]. Vaccination of infants helps prevent the development and progression of severe forms of tuberculosis, such as disseminated or miliary tuberculosis, and tuberculous meningitis. Vaccination also reduces the risk of complications and mortality from tuberculosis. In particular, M. Hatherill and F. Cobelens [10] in their meta-analysis indicate that infant vaccination against all forms of tuberculosis in children under 5 years of age was 37 % effective, and against pulmonary diseases was 42 % effective in children under 3 years of age.

Song W. M. et al. [11] in their study found a potential relationship between MDR-TB incidence rates in children and the level of national economy, which requires more targeted attention to childhood TB cases in low-income countries, including Ukraine, to improve MDR-TB detection and reduce mortality.

In summary, after analysing epidemiological indicators and current data from foreign studies, it can be noted that the problem of childhood TB infection and disease among young children, who have had contact with a patient within the household, is relevant. According to numerous studies, household contact tracing is a highly effective intervention for detecting infection or TB among children at risk. This was the basis for writing this article, which may be interesting to doctors of various specialties in diagnosis.

Aim

To demonstrate the features of detection and diagnosis of latent tuberculosis infection and pulmonary tuberculosis in children from household contacts on the example of own clinical observation.

Materials and methods

A clinical case of own observation of pulmonary tuberculosis and latent tuberculosis infection in children

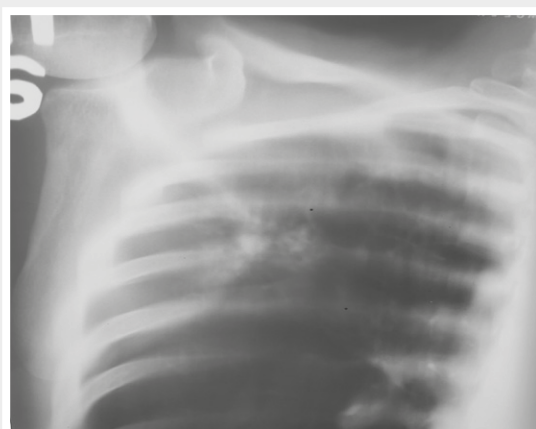
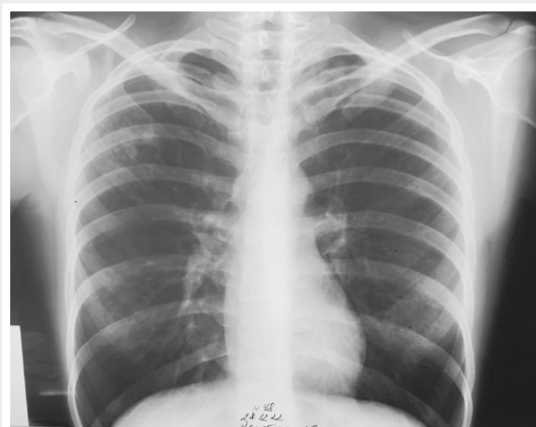


Fig. 1. X-ray TCO + tomography scan of the right lung lobe at hospitalization in the department of the PNE “ZRCDCPP” ZRC.

from household contacts who were treated in the paediatric department of the clinical base of the Phthysiatry and Pulmonology Department of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on Public Non-Profit Enterprise of the “Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology” of Zaporizhzhia Regional Council (PNE “ZRCDCPP” ZRC).

Results

Girl V., 7 months old. Anamnesis: the child was not vaccinated against tuberculosis at birth due to the lack of BCG vaccine. After the vaccine became available, the family doctor suggested routine vaccination of the child at the place of residence. Previously, the child was tested for a tuberculin skin test (TST) with 2 TU, as the child was 6 months old at the time.

The Mantoux test was positive and measured 8 mm. After that, the child was referred to a paediatric phthysiologist for an outpatient consultation. There, the girl was carried out a chest X-ray: there was no visible pathology in the lung parenchyma, the roots were structural, and the sinuses were free. The doctor recommended additional examination of the mother and a second consultation.

On an outpatient, the woman was proposed to take a X-ray of the thoracic cavity organs (TCO) and a tomography scan of the right lung lobe, where changes were detected (*Fig. 1*). Conclusion (28.12.2022): in the upper lobe of the right lung, numerous focal shadows of medium intensity with indistinct contours tend to fuse with the formation of single foci with signs of destruction up to 1 cm. All other lung areas on both sides were normal. Conclusion: The X-ray shows infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the right lung in the phase of infiltration and destruction.

This case was presented to the Central Medical Commission (CMC), where a diagnosis of newly detected tuberculosis (NDTB) of the upper lobe of the right lung (infiltrative) Destr+ MBT- M- MG- K- Hist 0 Cog 1 (2023) was established and treatment according to the scheme of sensitive tuberculosis was prescribed. The mother began treatment in an outpatient setting.

It should be noted that in April 2022, two children were registered with a paediatric phthysiologist due to a “virage” in a tuberculin test. At that time, they received an X-ray TCO, no changes were detected, observation and repeated consultation in 6 months were recommended. The mother received a digital X-ray TCO after giving birth, 3 months later, in the maternity hospital, and changes weren’t detected. According to the mother, no one else lives in the house except her and her children, and no one in the neighbourhood has TB.

Given the mother’s diagnosis, it was recommended to examine her four children living with her in addition to the youngest child. Taking into account household contact, all four children received TST with 2 TU and X-ray TCO. All children were normal according to the results of the X-ray TCO, but there was an increase in tuberculin sensitivity. Due to the increase in the Mantoux test results, it was decided to examine them in more detail in the children’s department of the PNE “ZRCDCPP” ZRC.

Upon admission to the paediatric department, the girl V., 8 months old, was in a satisfactory condition. From the anamnesis: BCG – not vaccinated. The result of tuberculin diagnostics: 20.12.2022 – 8 mm. The child was born with a weight of 2780 g and it was the 5th pregnancy, uncomplicated, urgent labour. The allergic anamnesis was uncomplicated. She was not registered with a phthysiologist and did not receive chemoprophylaxis. The skin was pale, clean. Peripheral lymph nodes were not enlarged. There was hard breathing over the lungs, no wheezing. The heart was rhythmic, the tones were muted. The abdomen was mild, painless on palpation. The lower border of the liver was near the costal arch. The tapping symptom was negative on both sides. Urination and stool were not disturbed.

Blood tests for HIV were negative.

The results of the general blood analysis (GBA): hemoglobin (HGB) – 124 g/l, erythrocytes (RBC) – $4.04 \times 10^{12}/l$, Platelets (PLT) – $210 \times 10^9/l$, leukocytes (WBC) – $11.9 \times 10^9/l$, eosinophils (EOS) – 5 %, banded neutrophils (b/n) – 1 %, segmented neutrophils (s/n) – 22 %, lymphocytes (LYM) – 69 %, monocytes (MONO) – 6 %, erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 9 mm/h.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – hemol, thymol test – 1.14 U, alanine aminotransferase (ALT) – 0.45, aspartate aminotransferase (AST) – 0.67, total protein (TP) – 65.4 g/l, glucose – 4.63 mmol/l, creatinine – 48.3 μ mol/l.

General urine analysis (GUA): colour – light yellow, transparency – moderate, specific gravity – 1012, reaction – neutral, protein, glucose, ketone bodies – absent.

The results of bacteriological and molecular genetic (MG) studies of gastric lavage (GL) were negative.

Results of CT scan of the chest: several infiltrates of 6.3 mm, 8.0 mm and 9.5 mm in size were detected in the S6 projection of the right lung. There is an increase in lymph nodes in the right root, forming a conglomerate at the level of the intermediate and lower lobe bronchus with sizes of 15.5 \times 11.2 mm, 17.0 \times 13.0 mm; in the mediastinum below the bifurcation and medial to the lower lobe bronchus with sizes of 16.5 \times 13.0 mm. Paratracheally on the right, a chain of enlarged lymph nodes was detected, forming a conglomerate with total dimensions of 26 \times 16 mm. All the enlarged lymph nodes have peripheral calcified shell-like rims. Conclusion: There were CT signs of primary tuberculosis complex (PTC) of the right lung in the form of few infiltrates of the lower lobe of the lung, conglomerates of enlarged with partial calcification lymph nodes of the right root and mediastinum on the right (Fig. 2).

Ultrasound examination of the abdominal cavity: ultrasound signs of moderate hepatomegaly.

Electrocardiography (ECG) data: Sinus tachycardia – 109 per minute. The voltage is preserved. The electrical axis of the heart is deviated to the right: SI – S II – SIII. Incomplete blockade of the right block of bundle of His. QRS – 377 msec.

Consultation with an ophthalmologist: no pathology was detected.

According to the data obtained, the child was diagnosed: NDTB PTC of the right lung Destr- MBT- M- MG- K 0 Resist- Hist 0 Cog 1 (2023). Treatment with the use of the following drugs was prescribed: isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E). This is a regimen for the treatment of sensitive tuberculosis, which consists of four drugs (HRZE) for 2 months, and then two drugs (HR) for 4 months – 2 HRZE4HR.

Boy V., 2 years old. No complaints at the time of the examination. Anamnesis: BCG – 3 mm scar. Dynamics of tuberculin tests: 10.08.2022 – negative, 09.01.2023 – 13 mm. The child was born with a weight of 2860 g and it was the 4th pregnancy, uncomplicated, urgent labour. The allergic anamnesis was not complicated. He was not registered with a phthisiologist and did not receive chemoprophylaxis. Objectively: general condition is satisfactory. The skin was pale, clean. Peripheral lymph nodes were enlarged in the anterior neck group by the type of micropolyadenopathy. There was rough breathing over the lungs, no wheezing. The heart was rhythmic, the tones were muted. The abdomen was mild, painless on palpation. The lower border of the liver was near the costal arch. The tapping symptom was negative on both sides. Urination and stool were not disturbed.



Fig. 2. CT scan of the chest in the paediatric department of the PNE “ZRCDPP” ZRC.

The following data was obtained upon admission to the PNE “ZRCDPP” ZRC.

Blood tests for HIV were negative.

GBA: HGB – 130 g/l, RBC – 4.06×10^{12} /l, WBC – 9.1×10^9 /l, PLT – 210×10^9 /l, EOS – 5 %, b/n – 2 %, s/n – 58 %, LYM – 30 %, MONO – 5 %, ESR – 3 mm/h.

Biochemical analysis of blood: bilirubin total – 12.8 μ mol/l, thymol test – 1.29 U, ALT – 0.18, AST – 0.31, TP – 63.1 g/l, creatinine – 44.5 μ mol/l, glucose – 4.75 mmol/l.

GUA: colour – light yellow, transparency – moderate, specific gravity – 1010, reaction – neutral, protein, glucose, ketone bodies – absent.

The results of bacteriological and MG, culture studies of GL were negative.

Results of CT scan of TCO: In the parenchyma of the right lung, there were few infiltrates in the subpleural area, size of which is 5.5 \times 4.5 mm in S1/2, 11.6 mm in S2, and 21.5 \times 12.0 mm in S8. In the right root, a non-enlarged lymph node measuring 8.6 \times 5.6 mm with a calcification area in the structure was detected. Conclusion: There was CT signs of primary tuberculosis complex of the right lung in the form of few lung infiltrates, partially not enlarged lymph nodes of the right root (Fig. 3).

Ultrasound examination of the abdominal cavity: ultrasound signs of moderate hepatomegaly.

ECG data: Sinus tachycardia – 109 per minute. The voltage is preserved. The electrical axis of the heart is not deviated. Incomplete blockade of the right block of bundle of His. QRS – 376 msec.

Consultation with an ophthalmologist: no pathology was detected.

After receiving the data, the child was diagnosed: NDTB PTC of the right lung Destr- MBT- M- MG- C- Resist- Hist 0 Cog 1 (2023). Treatment was prescribed according to the sensitive tuberculosis regimen: 2HRZE4HR.

Girl V., 5 years old. No complaints at the time of the examination. Anamnesis: BCG – 4 mm scar. Tuberculin diagnostician’s data: 2019–2020 – negative, 28.03.2022

– 11 mm, 09.01.2023 – 14 mm. The child was born with a weight of 3100 g and it was the 2nd pregnancy, uneventful, urgent labour. The allergic anamnesis was not complicated. She was registered with a phthisiopediatrician from 04.2022 in category 5.4, X-ray TCO – without pathology, did not receive chemoprophylaxis. It was recommended to be examined after one year.

When she was admitted to the PNE “ZRCDCPP” ZRC, the following data were obtained. Objectively: general condition was satisfactory. The skin was pale, clean. The peripheral lymph nodes were enlarged in the anterior neck group by the type of micropolyadenopathy. There was rough breathing over the lungs, no wheezing. The heart was rhythmic, the tones were muted. The abdomen was mild, painless on palpation. The lower border of the liver was near the costal arch. The tapping symptom was negative on both sides. Urination and stool were not disturbed.

Blood tests for HIV were negative.

GBA: HGB – 126 g/l, RBC – $3.93 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.8 \times 10^9/l$, PLT – $188 \times 10^9/l$, EOS – 8 %, b/n – 1 %, s/n – 46 %, LYM – 38 %, MONO – 7 %, ESR – 2 mm/h.

Biochemical analysis of blood: bilirubin total – $13.6 \mu\text{mol}/l$, thymol test – 0.83 U, ALT – 0.26, AST – 13.6, TP – 67.6 g/l, creatinine – $56.2 \mu\text{mol}/l$, glucose – 4.81 mmol/l.

GUA: colour – light yellow, transparency – moderate, specific gravity – 1020, reaction – neutral, protein, glucose, ketone bodies – absent.

The results of bacteriological and MG, culture studies of GL were negative.

Results of CT scan of TCO: At the S4/5 border, a single solid lesion measuring 2.2 mm was found almost subpleural. Several calcifications of 3 mm and 2.1 mm were detected in the right root. Conclusion: There was CT signs of a single dense of the middle lobe lesion, single calcifications of the right lung root. No infiltrative, extensive pathology of the lungs and mediastinum was detected (*Fig. 4*).

Ultrasound examination of the abdominal cavity: ultrasound signs of significant hepatomegaly.

ECG data: Sinus rhythm – 86 per minute. The voltage is preserved. The electrical axis of the heart is not deviated. QRS – 376 msec.

Consultation with an ophthalmologist: no pathology was detected.

After receiving the data, the child was diagnosed: NDTB PTC of the right lung Destr- MBT- M- MG- C- Resist- Hist 0 Cog 1 (2023). Treatment was prescribed according to the sensitive tuberculosis regimen.

Boy T., 3 years old. No complaints at the time of examination. Anamnesis: BCG – 5 mm scar. Tuberculin diagnostician's data: 2020 – negative, 2021 – 3 mm (doubtful), 20.08.2022 – 10 mm, 09.01.2023 – 16 mm. The child was born with a weight of 3360 g and it was the 3rd pregnancy, delivery without complications, urgent labour. The allergic anamnesis was not complicated. He was not registered with a phthisiologist, did not receive chemoprophylaxis.

Objectively: general condition was satisfactory. The skin was pink, clean. Peripheral lymph nodes were not enlarged.

There was vesicular breathing over the lungs, no wheezing. The heart was rhythmic, the tones were muted. The abdomen was mild, painless on palpation. The lower border of the liver was near the costal arch. The tapping symptom was negative on both sides. Urination and stool were not disturbed.

The following data was obtained upon admission to the PNE “ZRCDCPP” ZRC.

Blood tests for HIV were negative.

GBA: HGB – 131 g/l, RBC – $4.18 \times 10^{12}/l$, WBC – $6.1 \times 10^9/l$, PLT – $195 \times 10^9/l$, EOS – 2 %, b/n – 1 %, s/n – 49 %, LYM – 45 %, MONO – 3 %, ESR – 2 mm/hour.

Biochemical analysis of blood: bilirubin total – $22.2 \mu\text{mol}/l$, thymol test – 3.01 U, ALT – 0.41, AST – 0.22, TP – 66.5 g/l, creatinine – $73.1 \mu\text{mol}/l$, glucose – 4.77 mmol/l.

GUA: colour – yellow, transparency – moderate, specific gravity – 1017, reaction – neutral, protein, glucose, ketone bodies – absent.

The results of bacteriological and MG, culture studies of GL were negative.

Conclusion of CT scan: CT signs of focal, infiltrative, volumetric pathology of the lungs and mediastinum weren't detected.

Ultrasound examination of the abdominal cavity: ultrasound signs of hepatomegaly.

ECG data: Sinus tachycardia – 120 per minute. The voltage is preserved. The electrical axis of the heart is deviated – SI – SII – SIII. QRS – 397 msec.

Consultation with an ophthalmologist: no pathology was detected.

After receiving the data, the child was diagnosed: LTBI. A course of prophylactic HR treatment was prescribed for 3 months after the diagnosis was made.

Boy D., 7 years old. No complaints at the time of examination. Anamnesis: BCG – 4 mm scar. Dynamics of tuberculin tests: 2016–2019 – negative, 2020 – 4 mm, 2021 – negative, 28.03.2022 – 11 mm, 09.01.2023 – 13 mm. The boy was born with a weight of 3080 and it was the 1st pregnancy, uneventful, urgent labour. The allergic anamnesis was not complicated. He was registered with a phthisiopediatrician from 04.2022 in category 5.4, did not receive a course of chemoprophylaxis. An examination after one year was recommended.

Upon admission to the PNE “ZRCDCPP” ZRC, the following data were obtained. Objectively: the general condition is satisfactory. The skin was pale, clean. The peripheral lymph nodes were enlarged in the anterior neck group by the type of micropolyadenopathy. There was rough breathing over the lungs, no wheezing. The heart was rhythmic, the tones were muted. The abdomen was mild, painless on palpation. The lower border of the liver was near the costal arch. The tapping symptom was negative on both sides. Urination and stool were not disturbed.

Blood tests for HIV were negative.

GBA: HGB – 127 g/l, RBC – $3.96 \times 10^{12}/l$, WBC – $5.0 \times 10^9/l$, PLT – $188 \times 10^9/l$, EOS – 8 %, b/n – 2 %, s/n – 55 %, LYM – 38 %, MONO – 7 %, ESR – 2 mm/h.

Biochemical analysis of blood: bilirubin total – $16.9 \mu\text{mol}/l$, thymol test – 2.5 U, ALT – 0.66, AST – 0.45, TP – 69.0 g/l, creatinine – $100.4 \mu\text{mol}/l$, glucose – 4.5 mmol/l.



Fig. 3. CT scan of the chest in the paediatric department of the PNE "ZRCD CPP" ZRC.

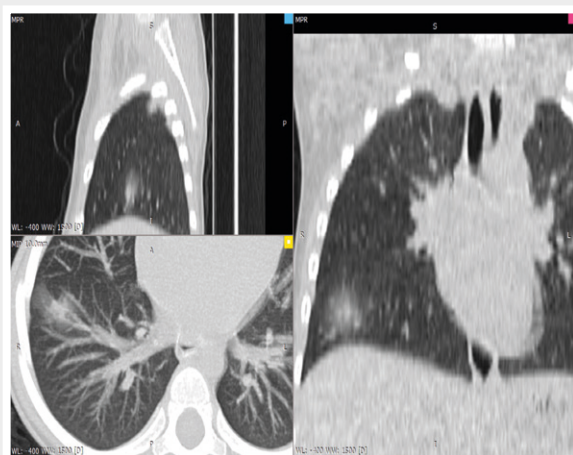


Fig. 4. CT scan of the chest in the paediatric department of the PNE "ZRCD CPP" ZRC.

GUA: colour – yellow, transparency – moderate, specific gravity – 1024, reaction – neutral, protein, glucose, ketone bodies – absent.

The results of bacteriological and MG, culture studies of GL were negative.

Conclusion of CT scan: CT signs of focal, infiltrative, volumetric pathology of the lungs and mediastinum weren't detected.

Ultrasound examination of the abdominal cavity: ultrasound signs of significant hepatomegaly.

ECG data: Sinus rhythm – 84 per minute. The voltage is preserved. The electrical axis of the heart is deviated – SI – SII – SIII. QRS – 409 msec.

Consultation with an ophthalmologist: no pathology was detected.

Based on the data obtained, the child was diagnosed with LTBI. A course of preventive treatment was prescribed after the diagnosis was established.

After starting treatment, the results of the culture test were received. In the youngest girl, in the analysis of the GL, the culture test revealed MG+ Rif+, fTMS Resist+ (HR), and thus the diagnosis was changed to MDR-TB of the right lung

PTC Destr- MDR+ M- MG+ (from culture) Rif+ fTMS Res (HR) Hist 0 Cog 1 (2023). The Public Health Centre (PHC) consultation recommended the prescribe of a delamanid regimen for 9–12 months – linezolid (Lzd) levofloxacin (Lfx) cycloserine (Cs) delamanid (Dlm) – for vital indications. MDR-TB was not detected in other children, so the diagnosis of children with lung changes was changed to risk MDR-TB (RMDR-TB) and the treatment regimen was adjusted at the modified short-term treatment regimens No. 3.

The children with LTBI also changed their preventive treatment regimen to Lfx for 6 months. The mother also started receiving treatment, according to the diagnosis of RMDR-TB.

Discussion

The presented clinical case demonstrates the following. The mother was diagnosed with tuberculosis after the first positive Mantoux test of an unvaccinated child. After the mother was examined, she diagnosed of pulmonary TB, without bacterial excretion. According to her, she lived alone in the house with her children, and no one else in the household had

TB. She also reported that two other children were registered in pediatric phthisiatrician according to the category 5.4. A. After the diagnosis of the mother, it was decided to examine all the children of the family in more detail. All children had positive TST results, and no changes in the lungs were detected by the results of the X-ray TCO. Due to the age of the children, namely 8 months, 2 years, 3 years, 5 years and 7 years, and the lack of vaccination in the youngest child, it was decided to perform CT scan for all children. According to the results of this examination, three children were diagnosed with pulmonary TB in the form of PTC, and two were infected. The most widespread process in the lungs was observed in the youngest child, who was not vaccinated with BCG. After receiving the results of a sputum culture test, it was established that the youngest child had MDR-TB. Thus, initially, the investigation of contacts around the index patient, who was the mother, was effective and timely, but during the examination, it was found that she wasn't the source of infection. It was not possible to identify the original IP.

This clinical case confirms and supplements the data of national scientists in the area of paediatric tuberculosis, O. I. Belogortseva et al. [12], who noted that in 61.7 % of children, the index case could not be detected. The majority of children with confirmed TB contact were in contact with patients with sensitive TB, and others had confirmed TB contact with a patient with MDR-TB, 62.5 % and 37.5 %, respectively.

In this situation, it is also informative to use a TST from the 2 TU, which was positive in all children, which complements the data of L. Sun et al. [13], who noted that the

proportion of positive IGRA and TST results was higher in household contacts than outside the household.

This case also complements the data from foreign studies, which indicate that children who have been in contact with a TB patient within the household are at the highest risk of infection or disease, and that the priority screening group is unvaccinated children and children under 5 years of age. It is important to work not only with the index patient, but also with all other contacts, who have been in contact with this household.

Conclusions

1. Household contacts are the most important risk factor for TB in children with IP due to their close proximity.

2. Unvaccinated children and children up to the age of five years, who are in contact with TB patients in the household should be the focus of priority screening to prevent transmission of TB infection and progression of TB disease.

3. In case of established household contact in children, especially from risk groups, there is a need for a more detailed examination using CT of the chest, not only for TB prevention, but also for earlier and more timely detection of pulmonary TB, avoiding possible complications.

4. Rapid diagnosis of TB cases in adults is an effective way to prevent these cases in children. The work shouldn't only be done with the IPs, but also be broader in scope among those related to the household.

Prospects for further research: continue to study the features of detecting children with TB from the source of tuberculosis infection.

Information about authors:

Myronchuk Yu. V., PhD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-4608-2991

Pushnova O. O., MD, Pediatric Phthisiatrician, PNE "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthisiatry and Pulmonology" ZRC, Ukraine. ORCID ID: 0009-0004-4302-961X

Chernyshova L. I., MD, Head of the Pediatric Department of the PNE "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthisiatry and Pulmonology" ZRC, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0003-3955-2064

Dvizov O. V., MD, Radiologist, PNE "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthisiatry and Pulmonology" ZRC, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0001-3264-3313

Відомості про авторів:

Мирончук Ю. В., д-р філософії, асистент каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Пушнова О. О., лікар-фтизіатр дитячий, КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР, Україна.

Чернишова Л. І., зав. дитячого відділення, КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР, Україна.

Двізов О. В., лікар-рентгенолог, КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР, Україна.

References

- [1] World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2022. 2022 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240061729>.
- [2] World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment [Internet]. 2020 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>.
- [3] World Health Organization (WHO). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. 2018 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>.
- [4] Bilohortseva OI, Shekhter II, Dotsenko YI. [Analysis of MBT resistance types in children with newly diagnosed tuberculosis with existing and unidentified tub. contacts]. Infusion & chemotherapy. 2022;(4.1):17-17. Ukrainian. doi: 10.32902/2663-0338-2022-4.1-08.
- [5] Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR; Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;395(10228):973-84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5.

- [6] Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(5):3-6. doi: 10.5588/ijtld.17.0357.
- [7] Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2017;185(12):1327-339. doi: 10.1093/aje/kwx025.
- [8] Haerana BT, Prihartono NA, Riono P, Djuwita R, Syarif S, Hadi EN, et al. Prevalence of tuberculosis infection and its relationship to stunting in children (under five years) household contact with new tuberculosis cases. *Indian J Tuberc.* 2021;68(3):350-5. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.10.011.
- [9] Kobayashi S, Yoshiyama T, Uchimura K, Hamaguchi Y, Kato S. Epidemiology of childhood tuberculosis after ceasing universal Bacillus Calmette-Guérin vaccination. *Sci Rep.* 2021;11(1):15902. doi: 10.1038/s41598-021-95294-y.
- [10] Hatherill M, Cobelens F. Infant BCG vaccination is beneficial, but not sufficient. *Lancet Glob Health.* 2022;10(9):e1220-1. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00325-4.
- [11] Song WM, Li YF, Liu YX, Liu Y, Yu CB, Liu JY, et al. Drug-Resistant Tuberculosis Among Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021;9:721817. doi: 10.3389/fpubh.2021.721817.
- [12] Bilohortseva OI, Shekhter Ie, Sukhanova LA, Sivachenko Ole. [Features of contacts in children with tuberculosis]. *Infusion & chemotherapy.* 2022;(4.1):17-8. Ukrainian. doi: 10.32902/2663-0338-2022-4.1-09.
- [13] Sun L, Qi X, Guo Y, Qi H, Li J, Wu X, et al. Tuberculosis infection screening in children with close contact: a hospital-based study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):815. doi: 10.1186/s12879-021-06480-2.

Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка та перспективи використання засобів біологічної терапії

І. В. Кошурба^{*1,2,A-D}, Ф. В. Гладких^{1,3,B,C,E}, М. О. Чиж^{1,B,E,F}

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, ²КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна, ³ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

виразкова хвороба, *Helicobacter pylori*, кларитроміцин, інгібітори протонної помпи, кріоекстракт плаценти.

Key words:

peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, clarithromycin, proton pump inhibitors, placenta cryoextract.

Надійшла до редакції /
Received: 25.04.2023

Після доопрацювання /
Revised: 08.05.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 11.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:
koshurba@gmail.com

Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі. У 2019 році вони призвели до понад 2,56 млн летальних випадків. В Україні смертність від хвороб органів травлення зафіксована як одна з найвищих у світі, а провідне місце в загальній структурі захворювань органів травлення посідає виразкова хвороба (ВХ).

Мета роботи – узагальнити сучасні відомості про етіологію та патогенез ВХ, охарактеризувати сучасні підходи до лікування пацієнтів із ВХ і перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких наведено відомості про етіологію, патогенез та підходи до лікування ВХ.

Результати. Стандартна антихелікобактерна терапія першої лінії передбачає призначення інгібітора протонної помпи та двох антибіотиків: кларитроміцину та амоксициліну або метронідазолу. Перспективний напрям у лікуванні ВХ – застосування засобів біологічної терапії. За даними літературних джерел, профілактичне застосування кріоекстракту плаценти при індометациновому ураженні шлунка чинить противиразкову дію на рівні 69,1 %, при ураженні шлунка диклофенаком натрію – 92,1 %. Крім того, цей кріоекстракт може нівелювати гастротоксичну дію ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену, стресового чинника та хімічних ульцерогенів.

Висновки. Актуальними залишаються питання щодо клітинної терапії, яку можна було б впровадити в практику у клінічно значущих обсягах. Найперспективнішими напрямками біологічної терапії в гастроентерології є застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, отриманих із фетоплацентарного комплексу.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 58-66

Modern approaches to the treatment of peptic ulcer disease and prospects for the use of biological therapy

I. V. Koshurba, F. V. Hladkykh, M. O. Chyzh

Digestive diseases are the sixth leading cause of death in the world and accounted for more than 2.5 million deaths in 2019. In Ukraine, mortality from diseases of the digestive system is recorded as one of the highest in the world, and the leading place in the general structure of diseases of the digestive system is occupied by peptic ulcer disease (PUD).

The aim of the study. Summarize current information on the etiology and the pathogenesis of PUD and characterize modern approaches to the treatment of patients with PUD and the prospects of biological therapy.

Materials and methods. Publications were selected based on the PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar databases, which covered information on the etiology, pathogenesis, and approaches to the treatment of PUD.

Results. Standard first-line anti-*Helicobacter* therapy consists of a proton pump inhibitor and two antibiotics, such as clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. A promising direction in the treatment of PUD is the use of biological therapy. According to literature sources, the prophylactic use of cryoextract of the placenta in indomethacin gastric lesions has an anti-ulcer effect at the level of 69.1 % and 92.1 % in diclofenac sodium gastric lesions. In addition, the specified cryoextract is capable of leveling the gastrototoxic effect of acetylsalicylic acid, ibuprofen, stress factor and chemical ulcerogens.

Conclusions. Today, there is a great need for cell therapy that could be put into practice in clinically relevant volumes. The most promising directions of biological therapy in gastroenterology are considered to be the use of mesenchymal stem cells and agents obtained from the fetoplacental complex.

Modern medical technology. 2023;(2):58-66

Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі (в Україні – третьою з п'яти основних причин, згідно з висновками з дослідження Global Burden of Disease (Глобального тягаря захворювань) за 2019 рік). Загалом же в 2019 році вони призвели до 2,56 млн летальних випадків. Смертність від хвороб органів травлення в населення України була зафіксована як одна з найвищих у світі. У національному масштабі в 1990 році зафіксовано 16 845 смертей, що становило 2,7 % від загальної кількості. У 2019 році цей показник збільшився майже вдвічі – зафіксовано 30 239 випадків, що становить 4,3 % від загальної кількості [1].

За даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (K00–K93, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, із них 11 976 – летальні.

Мета роботи

Узагальнити сучасні відомості про етіологію і патогенез виразкової хвороби, охарактеризувати сучасні підходи до лікування пацієнтів із виразковою хворобою та перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали і методи дослідження

Підбір праць здійснено за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), опублікованих у період 2013–2023 рр., у яких наведено відомості про етіологію, патогенез та підходи до лікування виразкової хвороби (ВХ).

На першому етапі здійснили пошук літературних джерел за ключовими словами: виразкова хвороба шлунка, ерадикація *Helicobacter pylori*, противиразкові лікарські засоби, біологічна терапія виразкової хвороби, кріоконсервованний екстракт плаценти. На другому етапі вивчили резюме статей та виключили публікації, що не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчили повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям залучення в список літератури та релевантність досліджень.

Результати

ВХ посідає провідне місце у загальній структурі захворювань органів травлення: поширеність цієї

патології в загальній популяції на сьогодні становить 5,0–10,0 %, а смертність коливається від 6,0 до 9,7 випадку на 100 тис. населення [2,3]. Протягом останніх десятиліть спостерігають тенденцію до зниження захворюваності на ВХ, що зумовлено з'ясуванням ролі інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у її розвитку, проте частота ускладнень ВХ не характеризується пропорційністю аналогічної тенденції [4].

В основі ВХ – пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) з формуванням дефекту, який поширюється на підслизову або власну м'язову пластинку та локалізується переважно в шлунку або проксимальному відділі дванадцятипалої кишки [5]. Огляд епідеміології ускладнень ВХ засвідчив, що виразкова кровотеча є найпоширенішим ускладненням. Частота кровотеч виразкової етіології в загальній популяції становить від 0,02 % до 0,06 %, із середньозваженою 30-денною смертністю на рівні 8,6 %. Частота перфорації виразкової етіології коливається від 0,004 % до 0,014 % із середньозваженою за розміром вибірки 30-денною смертністю 23,5 %. Хоча перфорацію діагностують рідше, при співвідношенні «перфорація : кровотеча» приблизно 1:6 вона є найпоширенішим показанням до екстреної операції та є причиною майже 40,0 % усіх смертей, пов'язаних із ВХ [6,7].

До факторів ризику розвитку ВХ належать інфікування *H. pylori*, стать (чоловіки > жінки), генетична схильність (успадковується збільшена кількість парієтальних клітин), гіперпродукція пепсиногену, гастрину, підвищена чутливість парієтальних клітин до гастрину, група крові (0^I), Rh⁺, зменшення активності α 1-антитрипсину, α ₂-макроглобуліну, дефіцит глікопротеїнів, дефіцит секреторного імуноглобуліну А, дефіцит лужної фосфатази, холінестерази, розлади моторики гастродуоденальної зони (підвищений тонус *n. vagus*), куріння, психоемоційні стресові стани, розлади харчової поведінки, вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), глюкокортикостероїдів, резерпіну, дефіцит харчування, вікове зниження рівня простагландинів (ПГ) тощо [7,8].

Зазначені фактори спричиняють зниження захисних властивостей СОШ. Так, дефіцит ПГ порушує секрецію цитопротективних бікарбонатів і знижує кровообіг у СО, поліморфізм гена інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) зумовлює зниження його продукції в СОШ [9–11]. Зміст основних теорій патогенезу ВХ [12–17] наведено у таблиці 1.

Зростання поширеності та вірулентності інфекції *H. pylori* наприкінці XIX ст. вважають одним із чинників збільшення захворюваності на ВХ саме в той період [29]. *H. pylori* – грамнегативна спіральна мікроаерофільна бактерія, що колонізує антральний відділ і тіло шлунка,

Таблиця 1. Основні теорії патогенезу ВХ

Теорія	Дослідник	Зміст теорії
Теорія циркуляції	John Hunter, 1772 [18]	Шлункова кислота нейтралізується шляхом постійної циркуляції лужної крові в тканинах
Теорія ішемії	Rudolf Virchow, 1853 [19]	Наявність або відсутність у СОШ кінцевих артерій, спазм чи тромбоз яких є причиною локалізованої виразки
Теорія травлення	Heinrich Quincke, 1882 [20]	ВХ спричинена протеолітичною дією пепсину та корозійною дією шлункової кислоти
Немає кислоти – немає виразки	Dragutin Schwartz, 1910 [21]	Гіперсекреція шлункової кислоти є причиною ВХ
Нервова теорія	G. Bergmann, 1913 [22]	Порушення нейромедіаторів у центральній нервовій системі є причиною ВХ
Функціонально-механічна теорія	Ludwig Aschoff, 1918 [23]	Розтирання їжі під час її проходження через вузький пілоричний відділ шлунка призводить до ВХ
Теорія запалення	Georg Ernst Konjetzny, 1923 [24]	Хронічний гастрит і дуоденіт зумовлюють ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки
Теорія психосоматики	Franz Gabriel Alexander, 1943 [25]	Причиною ВХ є соціальні, психологічні та поведінкові фактори
Теорія стресу	Hans Selye, 1950 [26]	Причиною ВХ є стрес, зумовлений рисами особистості, соціальними та природними подіями
Теорія балансу	H. Shay та D. C. Sun, 1963 [27]	ВХ є результатом дисбалансу захисних і агресивних факторів у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту
Кортико-вісцеральна теорія	K. M. Bykov та I. T. Kurtsin, 1966 [28]	Порушення збуджувальних і гальмівних процесів у корі головного мозку є причиною ВХ
Механізм подвійного обмеження	Minoru Oi, 1966 [13]	ВХ являє собою коефіцієнт результатів анатомічних факторів і функціональних факторів
Теорія <i>H. pylori</i>	Barry J. Marshal та J. R. Warren, 1988 [31]	ВХ є інфекційним захворюванням, що спричинене <i>H. pylori</i>

виживаючи в суворих умовах за допомогою механізмів кислотостійкості та факторів колонізації: мікроорганізм створює навколо себе осередок кислотонейтралізуючих речовин за допомогою ферменту уреазу [30]. Потенційну роль *H. pylori* у патогенезі ВХ вперше обґрунтували J. R. Warren та D. Marshall у 1983 році [31]. За даними наукової літератури, майже 50,0 % населення світу інфіковано *H. pylori* у СОШ, проте ВХ виникає лише в 10,0–20,0 %. Механізм, за допомогою якого *H. pylori* індукує розвиток різних типів уражень СОШ, до кінця не з'ясований. Інфекція *H. pylori* може призвести до гіпохлоргідрії або гіперхлоргідрії, визначаючи в такий спосіб тип пептичної виразки. Основними медіаторами інфекції *H. pylori* є цитокіни, що пригнічують секрецію парієтальних клітин, проте *H. pylori* може й безпосередньо впливати на α -субодиницю H^+/K^+ -АТФ-ази, активувати сенсорні нейрони пептиду, що пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP), пов'язаного з соматостатином, або пригнічують вироблення гастрину, що призводить до посилення секреції гістаміну, а згодом – до збільшення секреції НСІ у шлунку [3]. Варто зазначити, що *H. pylori* має різну поширеність (1,0–90,0 %) навіть у хворих із перфорованими виразками, до того ж, виразки можуть виникати і без інфекції *H. pylori* [7,32]. Хоча лише успішна ерадикація *H. pylori* має першорядне значення для лікування та запобігання рецидивам ВХ, поширеність стійкості до антибактеріальних лікарських

засобів (ЛЗ), яка зростає, зробила це глобальною проблемою.

При раціональному лікуванні загоєння виразки можна досягти у 80,0–90,0 % хворих. Однак більш-менш стійкі результати спостерігають лише у 35,0–40,0 % [33]. Медикаментозне лікування ВХ реалізується здебільшого ЛЗ трьох груп: антисекреторні препарати, ЛЗ для ерадикації *H. pylori*, засоби, що підвищують бар'єрні властивості СОШ. Нині серед антисекреторних препаратів мають широке клінічне застосування блокатори H_2 -рецепторів гістаміну (циметидин, ранітидин, фамотидин), інгібітори протонної помпи (ППІ: омепразол, лансопразол), антациди (альмагель, фосфалюгель, маалокс), антагоністи гастринових рецепторів (проглумід, мілід), адсорбенти (ентеросгель) тощо. До групи ЛЗ для ерадикації *H. pylori* належать препарати колоїдного вісмуту субцитрату (де-нол, гастронорм), похідні нітроїмідазолів (метронідазол), антибактеріальні ЛЗ (амоксицилін, кларитроміцин). До препаратів, які підвищують захисні властивості СОШ, належать стимулятори слизоутворення (карбенексолон), препарати простагландинів і стимулятори їх синтезу (мізопростол, ребаміпід), плівкоутворювальні (сукральфат, де-нол) тощо [3].

До противиразкової терапії також включають широкий спектр ЛЗ, які мають гастропротективну дію: антиоксиданти (мексидол, гіпоксен), репаранти (солкосерил,

актовегін), вітаміни (токоферолу ацетат), спазмолітики (дротаверин, пірензепін), препарати анаболічної дії (метилурацил, месалазин) тощо [34,35].

Для лікування інфекції *H. pylori* розроблено різні комбінації ІПП і протимікробних засобів. Ці режими включають потрійну терапію, квадротерапію, що містить вісмут, послідовну та супутню терапію (квадротерапію без вісмуту). Положення VI Маастрихтського консенсусу (2022 року) передбачають, що ефективність схем лікування має досягати рівня ерадикації щонайменше 80,0 % [36–39]. Якщо рівень ерадикації становить 95,0–100,0 %, то його оцінюють як «А», або відмінний; рівень ерадикації 90,0–95,0 % вважають «В», або хорошим; 85,0–89,0 % розцінюють як «С», або задовільний; 81,0–84,0 % – як «D», або поганий; $\leq 80,0$ % – як «F», або неприйнятний [40].

Перша ефективна антихелікобактерна терапія запропонована в 1980 роках, складалася з комбінації вісмуту, тетрацикліну та метронідазолу, що застосовували протягом двох тижнів [3,44]. Стандартна терапія першої лінії – потрійна терапія, що складається з ІПП і двох антибіотиків (кларитроміцин та амоксицилін або метронідазол), що застосовують протягом 7–14 днів (табл. 2) [3,45–48].

Однак зі зростанням поширеності резистентності до антибіотиків, особливо до кларитроміцину, впродовж 10–15 років спостерігають помітне зниження ефективності потрійної терапії. Ерадикація *H. pylori* має базуватися на тестах на антимікробну чутливість. Оскільки тестування на чутливість часто недоступне в клінічній практиці, то визначення терапії першої лінії має ґрунтуватися на місцевій поширеності резистентності до антибіотиків, а від схеми на основі кларитроміцину слід відмовитися в регіонах, де рівень місцевої резистентності до кларитроміцину перевищує 15,0 % [3,46]. Швидкість ерадикації можна збільшити за допомогою високих доз ІПП і збільшення тривалості до 14 днів [47].

Терапію другої лінії призначають, якщо схема першої лінії не дає результатів; вона не повинна включати метронідазол або кларитроміцин [48]. Потрійна терапія левофлораксацином (ІПП, амоксицилін і левофлораксацин) протягом 14 днів ефективна, забезпечує ерадикацію на рівні 74,0–81,0 % [49]. Якщо пацієнт отримував лікування першої лінії за схемою на основі кларитроміцину, то кращим варіантом лікування є квадротерапія вісмутом із показниками ерадикації 77,0–93,0 % або схема подвійної терапії у високих дозах амоксициліну та ІПП, оскільки *H. pylori* рідко має стійкість до амоксициліну [50]. Незважаючи на розроблені рекомендації щодо визначення правильної схеми лікування, у 5,0–10,0 % хворих діагностують інфекцію, що персистує. Найпоширеніші причини неефективності двох методів лікування – недостатня прихильність або резистентність *H. pylori* до одного або кількох антибіотиків, у цьому разі вкрай рекомендованим є тестування на чутливість [3].

Якщо принаймні три запропоновані варіанти виявилися безуспішними, однією із загальноприйнятих схем

порятунку є потрійна терапія на основі рифабутину (ІПП, рифабутин та амоксицилін) протягом 10 днів із рівнем ерадикації 66,0–70,0 % [51], але слід враховувати побічні ефекти рифабутину: мієлотоксичність, червоні виділення [52].

Рекомендації щодо лікування інфекції *H. pylori* оновлюють кожні 5 років, що знаходить своє відображення у положеннях Маастрихтського консенсусу (Маастрихт I (1996 р.), Маастрихт II (2000 р.) Маастрихт III (2005 р.), Маастрихт IV (2010 р.), Маастрихт V (2016 р.), Маастрихт VI (2022 р.)), та відрізняються в різних географічних регіонах, оскільки рівень резистентності *H. pylori* до амоксициліну, кларитроміцину, метронідазолу, левофлораксацину та інших антибактеріальних ЛЗ різняться територіально [45] (табл. 3).

Зважаючи на географічну різницю за чутливістю до антибактеріальних ЛЗ, запропоновано альтернативні схеми лікування для різних територій: Азіатсько-Тихоокеанського регіону; країн, що розвиваються; Європи та Сполучених Штатів Америки (табл. 4).

Зазначимо, що схеми лікування першої лінії та лікування невідкладної допомоги загалом подібні (табл. 3). Спільними для всіх схем ерадикації *H. pylori* є ІПП. З часу появи омепразолу в 1989 р. ІПП стали основним засобом лікування захворювань, що пов'язані з кислотністю шлунка. Порівняно з попередніми препаратами (блокатори H₂-рецепторів гістаміну, синтетичні аналоги простагландинів і антихолінергічні препарати) ІПП показали постійну переносність пацієнтами, чудову безпеку та загалом кращу здатність пригнічувати кислоту [43]. Проте тривале пригнічення секреції шлункової кислоти ІПП дає змогу мікробним патогенам колонізувати верхні відділи ШКТ, що призводить до підвищення ризику кишкових інфекцій, як-от *Salmonella* та *Campylobacter*, а також позалікарняної пневмонії [41,42].

Саме через побічні ефекти ЛЗ для лікування ВХ викликає зацікавленість можливість застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких є мікроорганізми, органи і тканини рослинного або тваринного походження, клітини чи рідини (у тому числі кров і плазма) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції [58,59,64,65].

Xianfeng X. et al. експериментально довели терапевтичну ефективність застосування мезенхімальних стромальних клітин (МСК), отриманих із жирової тканини, при гастропатії, індукованій індометацином [60,61]. У дослідженні показано, що введення низькомолекулярної фракції кордової крові (до 5 кДа) тваринам із виразкою, індукованою ацетилсаліциловою кислотою, сприяє модуляції процесів перикисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у СОШ і прискорює процеси регенерації.

Плацентарну терапію нині застосовують у комплексному лікуванні низки захворювань, а також для прискорення регенерації тканин (з початку ХХ століття). У 1933 році проф. В. П. Філатов запропонував використовувати препарати плаценти як допоміжну

Таблиця 2. Схеми ерадикації *H. pylori* та їхня ефективність [3]

Тип	Тривалість	Ефективність
Перша лінія [41–43]		
Стандартна потрійна терапія: ІПП + два антибіотики (кларитроміцин + метронідазол або амоксицилін)	7–14 днів	70,0–85,0 %
Друга лінія [49,50]		
Вісмутовмісна квадротерапія: ІПП + сіль вісмуту + тетрациклін + метронідазол	14 днів	77,0–93,0 %
Супутня терапія не на основі вісмуту: ІПП + кларитроміцин + амоксицилін + метронідазол	14 днів	75,0–90,0 %
Потрійна терапія левофлораксацином: ІПП + амоксицилін + левофлораксацин	14 днів	74,0–81,0 %
Режими порятунку [51]		
Потрійна терапія на основі рифабутину: ІПП + рифабутин + амоксицилін	10 днів	66,0–70,0 %

Таблиця 3. Поширеність антибіотикорезистентності *H. pylori* до кларитроміцину, метронідазолу та левофлораксацину за регіонами Всесвітньої організації охорони здоров'я, % (95 % ДІ) [53]

Рік	Амоксицилін	Кларитроміцин	Метронідазол	Левофлораксацин	Кларитроміцин + Метронідазол
Регіон Америки					
2008	–	11 (3–19)	26 (10–42)	–	–
2011	–	9 (2–15)	21 (13–33)	11 (5–16)	–
2016	8 (3–13)	20 (12–28)	29 (0–59)	19 (11–27)	–
Регіон Східного Середземномор'я					
2008	–	29 (18–39)	57 (47–68)	12 (4–20)	2 (0–5)
2011	–	25 (12–38)	67 (56–68)	32 (12–51)	20 (4–37)
2016	14 (10–18)	32 (24–41)	60 (49–71)	24 (6–41)	14 (8–21)
Європейський регіон					
2008	–	28 (24–32)	38 (33–43)	15 (12–18)	15 (10–20)
2011	–	23 (20–27)	33 (25–40)	13 (9–17)	12 (8–15)
2016	0 (0–0)	28 (25–31)	46 (34–58)	12 (8–15)	23 (11–36)
Регіон Південно-Східної Азії					
2008	–	13 (4–22)	99 (98–100)	–	–
2011	–	0 (0–4)	63 (57–68)	5 (3–11)	–
2016	12 (6–17)	21 (1–42)	53 (30–77)	29 (16–42)	–
Західно-Тихоокеанський регіон					
2008	–	32 (16–47)	52 (29–76)	12 (8–17)	4 (2–6)
2011	–	34 (25–43)	54 (44–64)	16 (13–20)	8 (5–11)
2016	1 (1–1)	35 (30–40)	57 (52–62)	31 (27–36)	14 (11–17)

терапію при пересадці тканин, що дало йому змогу у 1943 році здійснити часткову наскрізну трансплантацію рогики [60]. Takagi K. et al. встановили, що введення екстракту плаценти при експериментальній ВХ, індукваній оцтовою кислотою, призвело до статистично достовірного ($p < 0,05$) загоєння дефектів СОШ вже на 15 день експерименту [61].

Нині активно досліджують противиразкову активність (ПВА) кріоконсервованого екстракту плаценти

(КЕП), отриманого співробітниками Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, які й розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання в низькотемпературному середовищі. Це забезпечило першість України серед європейських країн за досвідом кріоконсервування біологічних тканин [65]. Як відомо, плацента є природним «депо» та продуцентом майже всього спектра біологічно активних речовин, що забезпечують

Таблиця 4. Схеми лікування інфекції *H. pylori* у різних географічних регіонах [J. C. Yang, 2014]

Лінія	Азіатсько-Тихоокеанський регіон [54]	Країни, що розвиваються [55]	Європа [56]	Сполучені Штати Америки [57]
I	Потрійна терапія: ІПП + КЛА + АМО/МЕТ	Потрійна терапія: ІПП + КЛА + АМО/ФУР	Потрійна терапія – режим з ІПП + КЛА	Потрійна терапія: ІПП + КЛА + АМО/МЕТ
	Четверна терапія з ВСМ: ІПП + ВСМ + МЕТ + ТЕТ	Четверна терапія: ІПП + КЛА + АМО + ВСМ/МЕТ або ІПП + ВСМ + МЕТ + ТЕТ	Четверна терапія з ВСМ – при високій стійкості до КЛА	Четверна терапія з ВІС: ВСМ + МЕТ + ТЕТ + РАН
		Послідовна терапія: ІПП + АМО та ІПП + КЛА + НД	Послідовна терапія – при високій стійкості до кларитроміцину	Послідовна терапія: ІПП + АМО та ІПП + КЛА + ТІМ
II	Четверна терапія з ВСМ: ІПП + ВСМ + МЕТ + ТЕТ	Четверна терапія з ВСМ: ІПП + ВІС + ТЕТ + МЕТ/ФУР	Четверна терапія з ВСМ	Четверна терапія з ВІС: ІПП + ТЕТ + ВСМ + МЕТ
	Потрійна терапія з ЛЕВ: ІПП + ЛЕВ + АМО	Потрійна терапія з ЛЕВ: ІПП + ЛЕВ + ВСМ/ФУР/АМО	Потрійна терапія з ЛЕВ	Потрійна терапія з ЛЕВ: ІПП + АМО + ЛЕВ
	Потрійна терапія з РІФ: ІПП + РІФ + АМО			
III	Потрійна терапія з РІФ: ІПП + РІФ + АМО)	Потрійна терапія з ЛЕВ або ФУР: ІПП + АМО + ЛЕВ/РІФ або ІПП + ФУР + ЛЕВ)	Керуючись тестуванням на антимікробну чутливість	

АМО: амоксицилін; **ВСМ:** вісмут; **КЛА:** кларитроміцин; **ФУР:** фуразолідон; **ЛФ:** левофлоксацин; **МТ:** метронідазол; **НД:** нітронідазол; **РАН:** ранітидин; **РІФ:** ріфабутин; **ТЕТ:** тетрациклін; **ТІМ:** тімідазол

внутрішньоутробне зростання та розвиток плода. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонівиділення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів тощо [62–64].

У тканинах плаценти визначають високу активність низки ферментів: дихальних (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталази, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-діафори, сукцинатдегідрогенази, системи гістамін – гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестрерази, факторів згортання крові та фібринолізу тощо. У плаценті відбувається синтез білків, що належать до класу інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ2, однією з функцій яких є індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформувальний фактор росту стимулює репарацію внаслідок активації МСК і процесів неоваскуляризації [58,59]. До складу препаратів плаценти входить ряд факторів росту (гепатоцитів (HGF), інсуліноподібний (IGF), фібробластів (FGF), епідермальний (EGF), нервів (NGF), колоніестимулювальний (CSF)) і системних білкових і стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів тощо [58,59]. Відомо, що КЕП впливає на органи-мішені, стимулюючи їхнє функціонування, та підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища і стресових чинників, стимулює репаративні властивості клітин при пошкодженнях та захворюваннях різного генезу [58,59].

У дослідженні [58] встановлено, що доповнення схеми лікування подагричного артриту КЕП у пацієнтів

з ожирінням призводить до нормалізації ліпідного та пуринового обмінів. Шепітько К. В. встановив ефективність використання препаратів плаценти в умовах експериментального гострого асептичного перитоніту за результатами патоморфологічних досліджень СО кишківника [62]. Експериментально доведено ефективність застосування КЕП для індукції ефективної суперрегуляції на моделі хронічного запалення яєчників при антифосфоліпідному синдромі, а також для імунізації вагітних [58]. Репін М. В. і співавт. показали здатність КЕП чинити нефропротекторну дію шляхом нормалізації морфофункціонального стану нирок [63].

У низці робіт [66–71] наведено дані експериментальних досліджень щодо ефективності застосування КЕП для послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ, зокрема за комбінованого застосування з дією низьких температур на СОШ. Так, встановлено, що профілактичне введення КЕП при індометациновому ураженні шлунка чинить ПВА на рівні 69,1 % [64]. При ураженні шлунка диклофенаком натрію ПВА КЕП становила 92,1 % [65,69]. У тварин із мелоксикам-індукованою виразкою ПВА становила 100,0 % [66]. Крім того, за даними [67], КЕП може нівелювати ульцерогенну дію ацетилсаліцилової кислоти й ібупрофену. У низці досліджень показано ПВА КЕП при дії стресу та хімічних ульцерогенів, а також гепатозахисну дію цього кріоекстракту [72–75].

Серед біологічних засобів, що використовують у лікуванні ВХ, досліджують ефективність інфліксимабу, який є антитілом до фактора некрозу пухлин (TNF- α). Як відомо, TNF- α – запальний медіатор, що виробляється відповідно до запалення та забезпечує зниження запальних реакцій. Інфліксимаб протидіє цьому процесу, знижуючи кількість TNF- α в організмі та забезпечуючи

зменшення запалення та покращення загоєння виразок [76]. Крім інфліксимабу, є інші біологічні препарати, що можуть бути ефективними під час лікування ВХ: адалімумаб (антитіло до IL-12/23), голімумаб (антитіло до TNF- α), ведолізумаб (антитіло до α 4 β 7 інтегринів) тощо. Кожен із цих препаратів має переваги та недоліки, тому вибір конкретного засобу треба здійснювати, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта.

Актуальним напрямом біологічної терапії останніми роками стає застосування на тлі ерадикації *H. pylori* пробіотиків для підтримки мікробіоти ШКТ. За даними фахової літератури, приймання пробіотиків під час ерадикації *H. pylori* може зменшувати симптоми та покращувати рівень захисних антитіл у пацієнтів. Зазначимо, що нині є різні види пробіотиків, які можуть відрізнятися за ефективністю під час лікування *H. pylori*. Наприклад, пробіотик *Lactobacillus acidophilus* показаний як ефективний у зниженні інфекційного навантаження *H. pylori*, а *Lactobacillus casei* – пробіотик, що сприяє зменшенню запального процесу та поліпшенню стану СОШ [77–80].

Хоча біологічна терапія є ефективним методом лікування ВХ, вона може супроводжуватись певними побічними ефектами. Один із найсерйозніших – ризик інфекцій, оскільки біологічні препарати можуть пригнічувати імунну систему. Інші можливі побічні ефекти включають розлади ШКТ, головні болі й алергічні реакції. Крім того, біологічна терапія може досить дорого коштувати. Вартість лікування може залежати від типу

біологічного препарату, тривалості лікування та рівня доступності препарату в певній країні.

Висновки

1. Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі та третьою із п'яти основних причин смерті українців. Госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (K00–K93, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, з них 11 976 – летальні.

2. Перспективний напрям у лікуванні хворих на виразкову хворобу та патологію печінки – застосування засобів біологічної терапії. Нині актуальною та необхідною є клітинна терапія, яку можна було б впровадити в практику в клінічно значущих обсягах. Найперспективнішими напрямками біологічної терапії в гастроентерології вважають застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, що одержані з фетоплацентарного комплексу.

3. Як потенційний противиразковий засіб заслуговує на увагу кріоекстракт плаценти, що, за даними наукових джерел, є високоактивним модулятором фізіологічних функцій, може нівелювати ульцерогенну дію нестероїдних протизапальних засобів та має широкий спектр біологічної активності (протизапальна, антиоксидантна, імуномодельовальна, репаративна, нефропротекторна, метаболітотропна, остеотропна, кардіопротекторна тощо).

Відомості про авторів:

Кошурба І. В., аспірант, відділ експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; медичний директор з неонатологічної допомоги, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4595-9245

Гладких Ф. В., PhD, молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; молодший науковий співробітник групи променевої автології та паліативної медицини відділу радіології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7924-4048

Чиж М. О., канд. мед. наук, старший дослідник, зав. відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-0085-296X

Information about the authors:

Koshurba I. V., MD, PhD-student, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Ukraine.

Hladkykh F. V., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Junior Researcher, Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Chyzh M. O., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv.

References

- [1] Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185. doi: 10.1186/s13045-021-01202-2.
- [2] Lanasa A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390:613-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.
- [3] Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *J Clin Med.* 2019;8(2):179. doi: 10.3390/jcm8020179.
- [4] Dadfar A, Edna TH. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World J Gastroenterol.* 2020;26(35):5302-13. doi: 10.3748/wjg.v26.i35.5302.
- [5] Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med.* 2018;115:219-24.
- [6] Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:3. doi: 10.1186/s13017-019-0283-9.

- [7] Wang A, Yerxa J, Agarwal S, Turner MC, Schroder V, Youngwirth LM, et al. Surgical management of peptic ulcer disease. *Curr Probl Surg.* 2020;57(2):100728. doi: 10.1016/j.cpsurg.2019.100728.
- [8] Shah SC, Tepler A, Chung CP, Suarez G, Peek RM Jr, Hung A, et al. Host genetic determinants associated with *Helicobacter pylori* eradication treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1443-59. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.043.
- [9] Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells.* 2020;10(1):27. doi: 10.3390/cells10010027.
- [10] Dorr JA, Majolo F, Bortoluzzi L, de Vargas EZ, Silva J, Pasini M, et al. Antitumorogenic potential of the ethanolic extract of *Cecropia peltata* (A. St.-Hil.) ravenna evaluated by *in vitro* and *in vivo* studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15634. doi: 10.3390/ijms232415634.
- [11] Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2019;88:1547-65. doi: 10.1152/physrev.00004.2008.
- [12] Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. «Stress» is 80 years old: from Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. *Curr Pharm Des.* 2017;23(27):4029-41. doi: 10.2174/1381612823666170622110046.
- [13] Dong SX, Chang CC, Rowe KJ. A collection of the etiological theories, characteristics, and observations/phenomena of peptic ulcers in existing data. *Data Brief.* 2018;19:1058-67. doi: 10.1016/j.dib.2018.05.022.
- [14] Zhang J, Diao P, Zhang L. Intravenous versus oral omeprazole on patients with high risk bleeding peptic ulcers: A prospective randomized clinical trial protocol. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(14):e25136. doi: 10.1097/MD.00000000000025136.
- [15] Malfertheiner P, Schulz C. Peptic ulcer: Chapter Closed? *Dig Dis.* 2020;38:112-6. doi: 10.1159/000505367.
- [16] Kempenich JW, Sirinek KR. Acid peptic disease. *Surg Clin North Am.* 2018;98(5):933-44. doi: 10.1016/j.suc.2018.06.003.
- [17] Dunlap JJ, Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(5):451-4. doi: 10.1097/SGA.0000000000000478.
- [18] Hollander D. DDS Profile: Daniel Hollander, MD. *Dig Dis Sci.* 2022;67(9):4334-6. doi: 10.1007/s10620-022-07613-6.
- [19] Davenport HW. A history of gastric secretion and digestion: Experimental studies to 1975. New York, NY: Oxford University Press; 1992. 432 p.
- [20] Cozanitis DA. Heinrich Irenaeus Quincke (1842-1922): the Nobel Prize but for the problem of age. *Presse Med.* 2013;42:464-70. doi:10.1016/j.lpm.2012.08.004.
- [21] Fatovic-Ferencic S, Banic M. No acid, no ulcer: Dragutin (Carl) Schwarz (1868-1917), the man ahead of his time. *Dig Dis.* 2011;29(5):507-10. doi: 10.1159/000334384.
- [22] Bergmann G. Ulcus duodeni und vegetatives nerve system. *Berliner Klinische Wochenschrift.* 1913;50:2374.
- [23] Radomski BM, Šešelja D, Naumann K. Rethinking the history of peptic ulcer disease and its relevance for network epistemology. *Hist Philos Life Sci.* 2021;43(4):113. doi: 10.1007/s40656-021-00466-8.
- [24] Fujimori S. Progress in elucidating the relationship between *Helicobacter pylori* infection and intestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2021;27(47):8040-6. doi: 10.3748/wjg.v27.i47.8040.
- [25] Alexander F. Fundamental concepts of psychosomatic research: psychogenesis, conversion, specificity. *Psychosomatic Medicine.* 1943;5:205-10.
- [26] Danylyak O, Marinets SA, Zayachkivska O. The evolution of stress conception: from Hans Selye to modern achievements. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2016;280:27-40. doi: 10.25040/ntsh2016.01.027.
- [27] Shay H, Sun DC. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer In: Bockus HL. *Gastroenterology.* Philadelphia-London, 1968;1:420-65.
- [28] Armando CS. Cortico-visceral concept of the pathogenesis of ulcerous disease. *Rev Sanid Milit Argent.* 1970;69(1):131-42.
- [29] Fernandez Salazar L, Valle Munoz J. Treating *Helicobacter pylori* infection in the face of growing antibiotic resistance. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(9):653-4. doi: 10.17235/reed.2019.6575/2019.
- [30] Mladenova I. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med.* 2021;10(16):3473. doi: 10.3390/jcm10163473.
- [31] FitzGerald R, Smith SM. An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. *Methods Mol Biol.* 2021;2283:1-14. doi: 10.1007/978-1-0716-1302-3_1.
- [32] Hooi JK, Sharmadama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol.* 2022;53(1):33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
- [33] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):613-29. doi: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- [34] Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231-41. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
- [35] Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:3. doi: 10.1186/s13017-019-0283-9.
- [36] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [37] Wang J, Cao Y, He W, Li X. Efficacy and safety of bismuth quadruple regimens containing tetracycline or furazolidone for initial eradication of *Helicobacter pylori*. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28323. doi: 10.1097/MD.00000000000028323.
- [38] Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol.* 2022;7(1):3-15. doi: 10.1002/jgh3.12843.
- [39] Sun Y, Zhu M, Yue L, Hu W. Multiple bismuth quadruple therapy containing tetracyclines combined with other antibiotics and *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Med.* 2022;11(23):7040. doi: 10.3390/jcm11237040.
- [40] Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;112(2):281-7. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06810-X.
- [41] Spechler SJ. Proton pump inhibitors: what the internist needs to know. *Med Clin North Am.* 2019;103:1-14. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.001.
- [42] Zhang Y, Li J, Chen Z, Liu L, Zhan X, Peng F, et al. Proton pump inhibitor usage associates with higher risk of first episodes of pneumonia and peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2022;44(1):1623-31. doi: 10.1080/0886022X.2022.2129064.
- [43] Kim GH. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. *Gut Liver.* 2021;15(5):646-52. doi: 10.5009/gnl20036.
- [44] Siddique O, O'Valle A, Siddique AS, Moss SF. *Helicobacter pylori* Infection: An Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance. *Am J Med.* 2018;131(5):473-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.024.
- [45] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut.* 2017;66:6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [46] Fallone CA, Chiba N, Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterol.* 2016;151:51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
- [47] Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5578-89. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578.
- [48] Liou JM, Lee YC, Wu MS. Taiwan Gastrointestinal Disease and *Helicobacter pylori* Infection Consortium. Treatment of Refractory *Helicobacter pylori* Infection-Tailored or Empirical Therapy. *Gut Liver.* 2022;16(1):8-18. doi: 10.5009/gnl20330.
- [49] Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion.* 2022;103(1):62-8. doi: 10.1159/000519413.
- [50] Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male united states veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1616-24. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.005.
- [51] Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:177-86. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.

- [52] Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:209-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x.
- [53] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterol.* 2018;155(5):1372-82. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [54] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(10):1587-600. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x.
- [55] World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(5):383-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6.
- [56] Malfertheiner P, Megraud F, Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter study group. management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- [57] Kim SE, Hwang JH. Management of *Helicobacter pylori* Infection: A Comparison between Korea and the United States. *Gut Liver.* 2022;16(4):503-4. doi: 10.5009/gnl210224.
- [58] Holtsev AN, Yurchenko TN, ed. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p.
- [59] Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *J Med Ther.* 2017;1(3):1-6. doi: 10.15761/JMT.1000118.
- [60] Devarampati LJ, Koduganti RR, Savant S, Gullapelli P, Manchala S, Mydukuru A. Role of Placental Extracts in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *Cureus.* 2022;14(6):e26042. doi: 10.7759/cureus.26042.
- [61] Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol.* 1969;19(3):418-26. doi: 10.1254/jjp.19.418.
- [62] Shepitko KV. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Visn probl biol med.* 2019;4(154):56-61. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61.
- [63] Repin MV, Marchenko LM, Govorukha TP, Vaskovich AM, Stroka VI, Kondakov II, et al. Effect of preliminary introduction of placental cryoextracts of various origins on morphofunctional state of rats' kidneys in acute renal failure. *Experimental and clinical medicine.* 2017;2(75):37-43.
- [64] Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2021;35(2):89-94. doi: 10.2478/cipms-2022-0017.
- [65] Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicinae Naissensis.* 2022;39(1):48-56. doi: 10.5937/afmna39-33036.
- [66] Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2023;64(1):84-94. doi: 10.25040/ntsh2021.01.08.
- [67] Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO. Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach. *Modern Medical Technology.* 2023;1(56):62-8. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.10.
- [68] Chyzh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology.* 2021;29(2):127-49. doi: 10.46879/ukroj.2.2021.127-49.
- [69] Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2021;31(4):364-7. doi: 10.15407/cryo31.04.364.
- [70] Hladkykh FV. Evaluation of the therapeutic effect of the combined use of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium in experimental rheumatoid arthritis according to hematological indicators. *Medical science of Ukraine.* 2021;17(3):15-21. doi: 10.32345/2664-4738.3.2021.02.
- [71] Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response – an experimental study. *Ceska Slov Farm.* 2021;70(5):179-85. doi: 10.5817/CSF2021-5-179.
- [72] Chyzh MO, Koshurba IV, Marchenko MM, Hladkykh FV, Belochkina IV. Gender determinism of the effect of placenta cryoextract on the hepatotropic effects of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage. *Modern Medical Technology.* 2023;1(56):55-61. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.9.
- [73] Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis. *Innov Biosyst Bioeng.* 2022;6(2):64-7. doi: 10.20535/ibb.2022.6.2.264774.
- [74] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2022;68(5):25-32. doi: 10.15407/fz68.05.025.
- [75] Koshurba IV. Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl₄-induced liver damage. *Modern Medical Technology.* 2022;3(3):46-54. doi: 10.34287/MMT.3(54).2022.9.
- [76] Fujiwara S, Kawamoto A, Motobayashi M, Hibiya S, Takenaka K, Shimizu H, et al. Hemorrhagic gastric ulcer in a patient with Behcet's disease successfully treated with infliximab. *DEN Open.* 15;3(1):e196. doi: 10.1002/deo2.196.
- [77] Wang Z, Xiao X, Huang Z, Chen X, Yang S, Nan J. Effects of probiotics on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and network meta-analysis. *Helicobacter.* 2021;26(1):e12760. doi: 10.1111/hel.12760.
- [78] Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
- [79] Bai X, Zhu M, He Y, Wang T, Tian D, Shu J. The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol.* 2022;204(12):692. doi: 10.1007/s00203-022-03314-w.
- [80] Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, Khan SA, Rohit Reddy S, Vasquez Lopez ME, et al. The efficacy of pprobiotics in the management of *Helicobacter Pylori*: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(12):e20483. doi: 10.7759/cureus.20483.