

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (150) 2015

*Одеському  
медуніверситету*

**115**  
*років*



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України,  
лауреат Державної премії України  
В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, В. О. Гельм-больдт, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, А. Є. Поляков, В. О. Полясний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), В. О. Ситнікова, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), С. Д. Трахтенберг — Університет ім. Дж. Вашингтона (Вашингтон, США), Д. Уїтлі — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (150) 2015

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,  
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

**E-mail:**

odmeded@odmu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

**А. А. Гречанова**

**І. К. Каневський**

**Р. В. Мерешко**

**О. В. Сидоренко**

**О. В. Титова**

Технічний редактор

**К. М. Цвігун**

Художній редактор

**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**В. М. Попов**

**А. В. Попов**

Фото на обкладинці:

**В. М. Попов**

*На фото:*

Інтер'єр головного корпусу

ОНМедУ

Поліграфічні роботи

**М. Р. Мерешко**

**Л. В. Титова**

Одеський медичний журнал

№ 4 (150) 2015

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 17.08.2015.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1817.

Видано і надруковано

Одеським національним  
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ CONTENTS

### Ювілеї

#### Anniversaries



31 115-РІЧЧЯМ, ALMA MATER!

В. М. Запорожан

WITH 115th ANNIVERSARY, ALMA MATER!

V. M. Zaporozhan ..... 5



### Теорія та експеримент

#### Theory and Experiment

ВПЛИВ ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

НА СТРУКТУРУ ПОПУЛЯЦІЇ p53<sup>+</sup>-КЛІТИН У КОРІ

ЛОБОВОЇ ЧАСТКИ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРИВ

Т. І. Кметь, О. Г. Кметь

INFLUENCE OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-

REPERFUSION ON THE STRUCTURE OF p53<sup>+</sup>-CELLS

POPULATION IN THE FRONTAL AREA OF THE CEREBRAL

CORTEX OF RATS

T. I. Kmet, O. G. Kmet ..... 6



### Фармакологія і фармація

#### Pharmacology and Pharmacy

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

СУБСТАНЦІЇ АЛЬТАБОР

Т. В. Крутських

STUDY OF PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES

OF ALTABOR SUBSTANCE

T. V. Krutskikh ..... 11

СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

2-((4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-

1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Т. О. Самура

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF

2-((4-(R-AMINO)-5-(THIOPHENE-2-ILMETHYL)-4H-

TRIAZOLE-3-YL)THIO)ACETIC ACIDS

A. A. Safonov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, T. O. Samura ..... 13



Одеса

Одеський медуніверситет

2015



ОПТИМІЗАЦІЯ УМОВ ДЕТЕКТУВАННЯ РЯДУ

1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ-ТІОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ І ЇХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ВЕРХ-ЕСІ-МС

Б. О. Варинський

OPTIMIZATION OF THE DETECTION CONDITIONS

1,2,4-TRIAZOL-3-YL-THIOACETATE ACIDS SERIES AND THEIR SALTS BY HPLC-ESI-MS

B. O. Varynskyi ..... 17

ВИВЧЕННЯ НЕЙРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ АЛКІЛТІОПОХІДНИХ

1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПІНУ ПОРІВНЯНО З 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПІН-2-ОНАМИ І -2-ТІОНАМИ

Л. В. Попова, Т. Л. Карасьова, С. В. Власюк, В. І. Павловський,

О. В. Онуфрієнко, Я. Р. Кривенко, О. А. Шандра

THE INVESTIGATION OF NEUROTROPIC PROPERTIES OF NEW  
1,3,4-BENZTRIAZEPINE ALKYLTHIO-DERIVATIVES AS COMPARED  
WITH 1,3,4-BENZTRIAZEPINE-2-ONES AND -2-THIONES

L. V. Popova, T. L. Karasyova, S. V. Vlasyuk, V. I. Pavlovskyy,

O. V. Onufrienko, Ya. R. Kryvenko, O. A. Shandra ..... 22

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КВАСОЛИ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ  
У КЛІТИНАХ ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ  
ДРУГОГО ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

В. А. Рибак, Л. М. Малоштан, В. В. Полторак, А. К. Почерняєв

THE INFLUENCE OF THE THICK BEAN EXTRACT ON THE INTENSITY OF APOPTOTIC  
PROCESSES IN THE CELLS OF THE LIVER AND PANCREAS OF RATS ON THE MODEL OF  
DIABETES TYPE 2 AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY

V. A. Rybak, L. M. Maloshtan, V. V. Poltorak, A. K. Pochernyaev ..... 25



**Клінічна практика**

**Clinical Practice**

СТАН СУДИН І МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ  
ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

В. А. Капустник, В. М. Погорелов, Б. О. Шелест, Ю. О. Ковальова, О. М. Шелест

CONDITION OF VESSELS AND METABOLIC MARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS  
UNDER THE TREATMENT

V. A. Kapustnik, V. M. Pogorelov, B. O. Shelest, Yu. O. Koval'ova, O. M. Shelest ..... 31

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ  
У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Н. А. Мацєгора, О. О. Шкурєнко

PATHOGENETIC PRECONDITIONS OF BRONCHIAL ASTHMA  
IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE  
(REVIEW OF THE LITERATURE, A RETROSPECTIVE STUDY)

N. A. Matsegora, O. O. Shkurenko ..... 35

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ПРИЧИННІ ФАКТОРИ ТА ДІАГНОСТИКА АНЕВРИЗМИ  
ВИСХІДНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ

Н. Ю. Осовська

PREVALENCE, CAUSAL FACTORS AND DIAGNOSIS OF ANEURYSM OF  
THE ASCENDING AORTA

N. Yu. Osovska ..... 40



**Лапароскопічна хірургія**

**Laparoscopic Surgery**

УШКОДЖЕННЯ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, О. І. Литвин, В. П. Шкарбан, В. П. Михальчевський, А. А. Скумс

BILE DUCT INJURIES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

M. Yu. Nichitaylo, A. V. Skums, O. I. Lytvyn, V. P. Shkarban, V. P. Mikhalchevskiy, A. A. Skums ..... 48



ТАКТИЧНІ ПИТАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ І МАЛОІНВАЗИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ЖОВЧНОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБІ В. М. Ратчик, Н. В. Пролом, О. В. Зеленюк, Д. В. Орловський, С. О. Тарабаров TACTICAL QUESTIONS OF LAPAROSCOPIC AND MINI-INVASIVE INTERVENTION AT GALLSTONE DISEASE V. M. Ratchik, N. V. Prolom, O. V. Zelenyuk, D. V. Orlovskiy, S. O. Tarabarov .....	51
ВИКОНАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ З МЕТОЮ ДЕКОМПРЕСІЇ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ ЯК СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Ю. В. Грубнік, О. Ф. Дзигал LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY AIMED TO BILIAR SYSTEM DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE AS HEPATIC INSUFFICIENCY PROPHYLAXIS METHOD Yu. V. Grubnik, O. F. Dzygal .....	54
ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ В ПОСДНАННІ З ГРИЖЕЮ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ В. В. Комарчук FEATURES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN COMBINATION OF PEPTIC ULCER DISEASE WITH HIATAL HERNIA V. V. Komarchuk .....	58
ТРАДИЦІЙНЕ ПОРІВНЯННЯ — ЛАПАРОСКОПІЧНА І ВІДКРИТА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ: ОБГРУНТОВАНІСТЬ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ГОСТРИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С. М. Демидов, В. М. Демидов TRADITIONAL COMPARISON — LAPAROSCOPIC VS OPEN CHOLECYSTECTOMY: RATIONALE SURGICAL MANAGEMENT IN AGED PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS S. M. Demidov, V. M. Demidov .....	62
РІДКІСНИЙ ВИПАДОК ЗАЩЕМЛЕНОЇ ГРИЖІ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ О. І. Дронов, І. О. Ковальська, Т. В. Лубенець A RARE CASE OF INCARCERATED HERNIA AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY O. I. Dronov, I. O. Kovalska, T. V. Lubenets .....	65
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІД ЧАС ВИКОНАННЯ ОДНОПОРТОВОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ В. М. Клименко, Б. С. Кравченко, О. В. Захарчук, С. М. Кравченко, Д. В. Сиволап PREDICTION AND PREVENTION OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS DURING PERFORMANCE SINGLE-PORT CHOLECYSTECTOMY FOR ACUTE CHOLECYSTITIS V. M. Klimenko, B. S. Kravchenko, O. V. Zakharchuk, S. M. Kravchenko, D. V. Syvolap .....	67
ЗАПОБІГАННЯ УШКОДЖЕННЯМ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯХ В УМОВАХ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ В. Д. Шейко, С. І. Панасенко, Д. А. Ситнік PREVENTING DAMAGE TO THE BILE DUCTS DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS V. D. Sheyko, S. I. Panasenko, D. A. Sytnik .....	70
БЕЗГАЗОВА ЛАПАРОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ, РИЗИКИ ТА ПЕРЕВАГИ В. В. Бойко, С. В. Сушков, Є. Г. Доценко, М. О. Тижненко GASLESS LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY, THE RISKS AND BENEFITS V. V. Boyko, S. V. Sushkov, Ye. G. Dotsenko, M. O. Tyzhnenko .....	73
СИМПОЗИУМ З БІОЕТИКИ: ЗАПРОШУЄМО ДО УЧАСТІ BIOETHICS SYMPOSIUM: WE INVITE TO PARTICIPATION .....	74





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ .....	75
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	75
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	77



“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	78
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	78
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER .....	80

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.**

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

*До відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р. та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації.*

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 7 від 20.04.2015 р.

Odes'kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2015  
2015 N 4 (150). – 200 copies  
ISSN 2226-2008





## ЗІ 115-РІЧЧЯМ, ALMA MATER!

Наш університет — один із чотирьох найстаріших вищих медичних навчальних закладів України. Заснований у 1900 році за ініціативи великого М. І. Пирогова, він пройшов разом із країною безліч випробувань. Дві революції, Перша і Друга світові війни, громадянська війна, роки застою — усе це не могло не позначитися на стані вищої медичної освіти. Повинен був минути час, щоб після руйнування старої системи вищої школи почали здійснюватися її повільний підйом і становлення. Проте все позитивне, що було закладене ще за дореволюційних часів, швидко давало плоди.

Наш виш за всіх часів, у будь-яких іпостасях завжди вважався найпрестижнішим і найоснащенішим медичним навчальним закладом Півдня країни.

Однією з головних причин всесвітнього визнання є той факт, що з перших років існування в нашому навчальному закладі працювали відомі вчені-медики, які сформували основні наукові школи, що прославили Одеський медичний і заклали ті традиції, підтримуючи які наш університет і в XXI сторіччі зберігає авторитет і популярність, збільшує свій потенціал.

Ми, нинішні вчені й викладачі університету, пишаємося, що є послідовниками великих поперед-

ників — В. В. Підвисоцького, М. Д. Стражеска, Д. К. Заболотного, Л. В. Громашевського, Б. Ф. Веріго, М. О. Ясиновського, В. П. Філатова, М. Ф. Гамалєї, П. М. Серкова, О. О. Богомольця і багатьох інших, чий імена золотими літерами вписані в історію ОНМедУ.

Нові часи диктують нові завдання. Сучасні вчені використовують передові технології, медичне устаткування вищого порядку, імплементують у медичну практику новітні методики. Проте, як і раніше, в університеті зберігся дух подвижництва, творчості, пошуку й новаторства, що дозволяє вишу утримувати лідируючі позиції в країні. Славні традиції своїх учителів продовжують хірурги В. В. Грубнік, Б. С. Запорожченко, М. А. Каштальян, Ю. І. Карпенко, акушері-гінекологи О. О. Зелінський, І. З. Гладчук, уролог Ф. І. Костєв, нейрохірург А. С. Сон, терапевт В. А. Штанько і багато інших.

Останніми роками значно зміцнилася навчально-матеріальна база університету, яка дозволяє використовувати в навчанні студентів новітні комп'ютерні, симуляційні технології, досягнення тканинної та генетичної медицини, ендоскопічної хірургії й багато іншого, що підвищило рівень підготовки лікаря до міжнародних стандартів.

Гордістю університету є п'ять власних клінік, на базі яких розташовані клінічні кафедри. Це дві багатопрофільні, офтальмологічна та дві стоматологічні клініки. Минулого року нам вдалося повернути історичні університетські клініки, розташовані в медичному містечку. Ці клініки, побудовані разом з медич-

ним факультетом 115 років тому, були відібрані за часів радянської влади й передані міській охороні здоров'я. Сьогодні перемогла історична справедливість.

Створення Інноваційного центру практичної підготовки лікаря дозволяє використовувати в навчальному процесі симуляційні, віртуальні й імітаційні технології з метою забезпечення стандартизованої професійної підготовки фахівця відповідно до вимог практичної охорони здоров'я. Центр є багато-профільною і високотехнологічною установою, оснащеною сучасним устаткуванням від першого до сьомого ступеня реалістичності, що створює умови для розвитку у студентів і курсантів широкого кола компетентності та міцно закріплює практичні навички без ризику заподіяння шкоди пацієнту.

Створені спільно з органами охорони здоров'я лікувально-діагностичні центри, електронна бібліотека для студентів, власний видавничо-поліграфічний комплекс — усе це є досягненням колективу університету за останнє десятиліття. І це не межа.

Ми з упевненістю дивимося в майбутнє. Сплине час, і наші сьогоднішні учні гідно оцінять наші справи, приймуть естафету старших поколінь і також вірно служитимуть людям і медицині.

Зі 115-річчям, alma mater!

**В. М. ЗАПОРОЖАН,**  
ректор  
**Одеського національного  
медичного університету,  
академік НАМН України,  
головний редактор журналу**





УДК 616.831-005.4-06:616.831.311-018.82-02]-092.9

Т. І. Кметь, О. Г. Кметь

## ВПЛИВ ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА СТРУКТУРУ ПОПУЛЯЦІЇ p53<sup>+</sup>-КЛІТИН У КОРИ ЛОБОВОЇ ЧАСТКИ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 616.831-005.4-06:616.831.311-018.82-02]-092.9

Т. І. Кметь, О. Г. Кметь

### ВЛИЯНИЕ ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА СТРУКТУРУ ПОПУЛЯЦИИ p53<sup>+</sup>-КЛЕТОК В КОРЕ ЛОБНОЙ ДОЛИ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина*

Исследовано в динамике влияние неполной глобальной ишемии-реперфузии головного мозга на активность проапоптотических процессов в нейронах и глиальных клетках коры лобной доли больших полушарий. Показано, что ишемия-реперфузия вызывает увеличение плотности расположения и процента p53<sup>+</sup> нервных клеток в коре лобной доли полушарий головного мозга и процента p53<sup>+</sup> глиальных клеток на 12-е сутки ишемически-реперфузионного периода. Ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга нарушает морфометрические параметры p53<sup>+</sup> нейро- и глиоцитов коры лобной доли как в раннем, так и в позднем периодах наблюдения.

**Ключевые слова:** кора лобной доли, ишемия-реперфузия, апоптоз.

UDC 616.831-005.4-06:616.831.311-018.82-02]-092.9

T. I. Kmet, O. G. Kmet

### INFLUENCE OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE STRUCTURE OF p53<sup>+</sup>-CELLS POPULATION IN THE FRONTAL AREA OF THE CEREBRAL CORTEX OF RATS

*The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

**Introduction.** One of the main causes of mortality and disability of people in the whole world is disorders of cerebral circulation. Meanwhile, against the ground of disorders of cerebral microcirculation energy deficiency, lactate acidosis, oxidative stress and cellular death occur. Although, genome reaction plays one of the main roles in pathogenesis of cerebral disorders; p53<sup>+</sup> gene associated with triggering programmed cellular death is of special interest.

**Objective.** To study the influence of incomplete global cerebral ischemia in dynamics with further reperfusion of various duration on the peculiarities of apoptosis of the nerve and glia cells of the frontal area of the cerebral cortex in male rats.

**Materials and methods.** Ischemia-reperfusion was modeled in laboratory rats. After that the cortex of the frontal cerebral area was taken, fixed in 10% Bouin's solution, coated with paraffin blocks, and histological cuts were prepared 5 mcm thick and incubated with monoclonal antibodies to p53<sup>+</sup> gene. The processed histological cuts were examined by means of the computed system of digital analysis of VIDAS-386 image.

**Results of the research.** Bilateral carotid ischemia-reperfusion was found to cause the increase of location density and percentage of p53<sup>+</sup> nerve cells in the cortex of the frontal cerebral area, and the percentage of p53<sup>+</sup> glia cells on the 12th day of ischemic-reperfusion period. Ischemic-reperfusion lesion of the brain disturbs morphometric parameters of p53<sup>+</sup> nerve and glia cells of the cortex in the frontal cerebral area both in early and late periods of observation.

**Key words:** cortex of the frontal area, ischemia-reperfusion, apoptosis.

Однією з основних причин смертності й інвалідизації людей у всьому світі є порушення мозкового кровообігу [1]. Щороку на планеті, згідно з даними ВООЗ, ця патологія уражає близько 15 млн людей [2]. У

зв'язку зі зміною демографічної ситуації та збільшенням тривалості життя населення інсульт становитиме значну медико-соціальну проблему упродовж наступних 20 років [3]. Серед різних видів пору-

шення мозкового кровообігу переважають ішемічні, частка яких становить 87 % від загальної кількості інсультів [4]. За сучасною уявою, ішемічний інсульт — це зниження інтенсивності кровопостачання тка-





нин головного мозку, у результаті якого спостерігається зменшення доставки до нервових і гліальних клітин необхідної кількості глюкози та кисню [5–7]. При цьому на фоні порушень мікроциркуляції розвивається енергетичний дефіцит, формується глутамат-кальцієвий каскад із надмірним внутрішньоклітинним нагромадженням іонів  $Ca^{2+}$  та явищами ексайтотоксичності, лактатацидозу, оксидативного стресу і загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу [8]. Проте одну з основних ролей у патогенезі ішемічного ушкодження структур головного мозку відіграє реакція геному. Особливу зацікавленість викликає ген p53<sup>+</sup>, який пов'язаний із запуском запрограмованої клітинної смерті [9].

Порушення апоптичної активності нейрональних клітин за умов ішемії з одногодинною реперфузією в гіпокампі головного мозку підтверджені експериментально [10; 11]. Однак динаміка цих процесів у корі півкуль головного мозку за умов двобічної каротидної ішемії з реперфузією (ДКІР) різної тривалості вивчена недостатньо.

**Мета** роботи — вивчити в динаміці вплив неповної глобальної ішемії головного мозку з подальшою реперфузією різної тривалості на особливості апоптозу нервових і гліальних клітин кори лобової частки півкуль у щурів-самців.

#### **Матеріали та методи дослідження**

У дослідженні використано шестимісячних білих нелінійних щурів-самців таких експериментальних груп: 1-ша — контрольні; 2-га — щури, яких виводили з експерименту через 1 год після 20-хвилинної ДКІР; 3-тя — тварини, яких виводили з експерименту на 12-ту добу після моделювання 20-хвилинної ДКІР.

Контролем слугували хибнооперовані щури, яким прово-

дили пошарово розтин шкіри та підшкірно-жирової клітковини і виділення загальних сонних артерій, але без перетискання судин.

Неповну глобальну ішемію мозку моделювали 20-хвилинним кліпсуванням загальних сонних артерій [12], після чого кровотік по цих судинах відновлювали. Для вивчення ранніх наслідків ішемії-реперфузії мозку частину тварин виводили з експерименту через 1 год після завершення реперфузійного періоду, а решту — на 12-ту добу. Моделювання каротидної ішемії та декапітацію здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла). Користуючись атласом стереотаксичних координат [13], на холоді брали кору лобової частки (КЛЧ) півкуль головного мозку, упродовж доби фіксували її в 10 % розчині Буена і заливали в парафінові блоки, з яких готували гістологічні зрізи завтовшки 5 мкм. Серійні зрізи депарафінували у ксилолі, регідрували в низхідних концентраціях етанолу, тричі по 10 хв відмивали в 0,1 М фосфатному буфері (pH=7,4). Експресію білка p53<sup>+</sup> виявляли методом подвійної імуофлуоресценції. Для цього регідровані гістологічні зрізи інкубували впродовж 18 год у вологій камері при температурі 4 °C із первинними кролячими моноклональними антитілами до білка p53 щурів (Santa Crus Biotechnology, США) у розведенні 1 : 1000. Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері проводили інкубацію зрізів упродовж 60 хв (T=37 °C) із вторинними антитілами в розведенні 1 : 64. Як вторинні антитіла використовували козячі антитіла до повної молекули IgG кроля, кон'юговані з флуоресцеїну ізотіоціанатом (Santa Crus Biotechnology, США). Після інкубації зрізи промивали в 0,1 М фосфатному буфері, поміщали у суміш гліцерину та фосфатного буфера (9 : 1)

для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Оброблені гістологічні зрізи досліджували за допомогою комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина).

Усі тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію, при природній зміні дня і ночі. Експериментальні втручання здійснювали відповідно до основних положень GLP (1981) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Цифрові результати експериментальних досліджень оброблені на персональному комп'ютері в прикладній програмі "Statistica 6.0". Статистичну значущість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних і стандартного відхилення.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Вивчення серійних зрізів КЛЧ півкуль головного мозку контрольних тварин, попередньо інкубованих з моноклональними антитілами до p53<sup>+</sup>, показало (табл. 1), що щільність розташування p53<sup>+</sup> гліальних клітин у досліджуваній частці утричі вища, ніж p53<sup>+</sup>-нейроцитів, що зумовлено більш інтенсивним рівнем апоптозу гліоцитів.

Каротидна ішемія з одногодинною реперфузією не привела до вірогідних змін щільності p53 позитивних нервових і гліальних клітин КЛЧ. Проте у пізньому постішемичному періоді (12-та доба) у досліджуваній частці кори спостерігалося вірогідне зростання щільності p53<sup>+</sup>-нейроцитів удвічі щодо показника в контрольних щурих і у 2,4 разу — по відно-



Таблиця 1

**Кількість р53<sup>+</sup>-нейроцитів і гліоцитів у корі лобової частки півкуль щурів з ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку (на 1 мм<sup>2</sup>), М±m**

Група спостереження	Кількість р53 <sup>+</sup> -нейроцитів на 1 мм <sup>2</sup>	Кількість р53 <sup>+</sup> -гліоцитів на 1 мм <sup>2</sup>
Контроль, n=11	21,89±2,13 25,88±2,51	62,48±5,06 74,12±2,51
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год), n=11	17,64±1,87 20,05±2,03	64,42±5,60 79,95±2,03
Ішемія-реперфузія (12 діб), n=11	42,11±4,69* <sup>^</sup> 42,45±3,45* <sup>^</sup>	58,01±5,65 57,54±3,45* <sup>^</sup>

*Примітка.* У чисельнику — сумарна щільність різних класів клітин на 1 мм<sup>2</sup> кори лобової частки; у знаменнику — відсоток різних класів клітин; вірогідність різниці: \* — порівняно з контролем; <sup>^</sup> — порівняно з ішемією-реперфузією (20 хв/1 год)

шенню до раннього постішемічного періоду.

Аналіз відсоткового співвідношення різних класів р53<sup>+</sup>-клітин КЛЧ показав, що у ранньому постішемічному періоді вірогідних змін не відбулося. Однак на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду виявлено зростання частки р53<sup>+</sup>-нейроцитів як щодо показника в контролі, так і щодо раннього терміну спостереження (на 64 та 111 % відповідно). Незважаючи на відсутність достовірних змін щільності розта-

шування р53<sup>+</sup> гліальних клітин, їх частка достовірно зменшилася на 22 % порівняно з показником у контрольній групі тварин і на 28 % — щодо раннього постішемічного періоду.

У динаміці спостереження співвідношення р53<sup>+</sup>-нейрони/гліальні клітини мало такий вигляд: контроль — 2,86; ранній постішемічний період — 3,99; пізній — 1,36. Це дозволяє дійти висновку, що в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді більш виражених апоптичних змін зазнають нервові

клітини, а на 12-ту добу ішемії-реперфузії — гліальні клітини.

Вивчення морфометричних параметрів даних клітин КЛЧ у ранньому постішемічному періоді показало, що площа р53<sup>+</sup> нервових клітин вірогідно зменшилася на 18 % щодо контролю, тимчасом як досліджуваний параметр р53<sup>+</sup> гліальних клітин змін не зазнав (табл. 2).

У пізньому ішемічно-реперфузійному періоді площа р53<sup>+</sup>-гліоцитів вірогідно підвищилася на 36 % щодо показника в контрольних щурів і на 27 % — щодо раннього терміну спостереження.

У ранньому періоді ішемічно-реперфузійного ушкодження КЛЧ півкуль головного мозку виявлено вірогідне зростання коефіцієнта форми р53<sup>+</sup> нервових клітин на 16 % порівняно з контролем. В умовах пізнього терміну спостереження досліджуваний параметр підвищився на 27 % щодо контролю і на 9 % — щодо раннього ішемічно-реперфузійного періоду. Коефіцієнт елонгації р53<sup>+</sup>-нейроцитів за умов ранньої ішемії-реперфузії змін

Таблиця 2

**Морфометричні параметри р53<sup>+</sup> нервових і гліальних клітин кори лобової частки півкуль щурів з ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку, М±m**

Група спостереження	Площа, мкм <sup>2</sup>	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації	Концентрація IPM E <sub>іф</sub>	Вміст IPM E <sub>іф</sub>	Дисперсія розподілу IPM
Нервові клітини						
Контроль, n=11	116,03±7,08	0,453±0,016	0,571±0,014	0,408±0,006	2,37±0,03	56,54±1,99
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год), n=11	94,90±6,86 p <sub>1</sub> <0,05	0,526±0,016 p <sub>1</sub> <0,01	0,577±0,014 —	0,403±0,006 —	2,28±0,03 p <sub>1</sub> <0,05	64,42±2,17 p <sub>1</sub> <0,01
Ішемія-реперфузія (12 діб), n=11	103,66±7,08 — —	0,574±0,018 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	0,618±0,014 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,365±0,005 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,29±0,03 p <sub>1</sub> <0,05 —	62,83±1,54 p <sub>1</sub> <0,05 —
Гліальні клітини						
Контроль, n=11	8,90±0,32	0,807±0,007	0,661±0,006	0,381±0,003	1,25±0,01	56,19±1,27
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год), n=11	9,52±0,34 —	0,814±0,007 —	0,669±0,006 —	0,375±0,002 —	1,26±0,01 —	64,27±1,16 p <sub>1</sub> <0,001
Ішемія-реперфузія (12 діб), n=11	12,07±0,73 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,793±0,012 — —	0,653±0,010 — —	0,332±0,003 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,32±0,03 p <sub>1</sub> <0,05 —	56,67±1,23 — p <sub>2</sub> <0,001

*Примітка.* Вірогідність різниці порівняно з p<sub>1</sub> — контролем (p<sub>1</sub><0,05; p<sub>1</sub><0,01; p<sub>1</sub><0,001); p<sub>2</sub> — ішемією-реперфузією (20 хв/1 год) у контрольних тварин (p<sub>2</sub><0,05; p<sub>2</sub><0,01; p<sub>2</sub><0,001).



не зазнав, однак у пізньому постішемичному періоді відмічалось його зростання на 8 % порівняно з показниками інтактної групи тварин і на 7 % — порівняно з попереднім терміном спостереження.

В обох термінах ішемічно-реперфузійного ураження КЛЧ півкуль не виявлено достовірних змін коефіцієнта форми та елонгації p53<sup>+</sup> гліальних клітин.

У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді в клітинах досліджуваного відділу головного мозку достовірних змін концентрації p53 імунореактивного матеріалу (IPM) не зафіксовано. Аналіз результатів вивчення пізнього впливу ішемії-реперфузії головного мозку на концентрацію p53-IPM показав, що даний показник у нервових клітинах знижується на 11 % щодо контролю і на 10 % — щодо показника в ранньому терміні спостереження, а в гліальних клітинах — на 13 та 12 % відповідно.

За умов раннього та пізнього ішемічно-реперфузійного ураження КЛЧ півкуль головного мозку в нейронах спостерігалось зменшення загального вмісту p53-IPM на 4 % щодо контролю. Проте в гліюцитах досліджуваної частки кори тварин, яким виконано ДКІР, на 12-ту добу, навпаки, відмічалось зростання вмісту p53-IPM на 5 % щодо контролю.

Каротидна ішемія з одно-годинною реперфузією призвела також до підвищення в КЛЧ півкуль на 14 % дисперсії розподілу p53-IPM у нервових і гліальних клітинах. Однак на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду даний параметр у гліюцитах зменшився на 12 % щодо контролю, а в нейронах, навпаки, зріс на 11 %.

За даними літератури відомо, що ініціація програмованої клітинної загибелі регулюється проапоптотичним білком p53 [14]. Цей фактор знаходиться в неактивному стані за відсутності ушкоджень генетичного апарату, але активується при

появі порушень, зокрема ішемії-реперфузії. Активація полягає в набуванні здатності взаємодіяти з ДНК і запускати транскрипцію генів, що містять у регуляторній ділянці нуклеотидну послідовність — ділянку ДНК, з якою зв'язується білок p53 [15]. Тому активація цього фактора сигналізує про стресовий стан клітин. Одержані нами результати підтверджуються даними інших досліджень, у яких показано [16], що більш суттєвих проапоптотичних змін за умов ішемічного ушкодження головного мозку зазнають нервові клітини.

## Висновки

1. Двобічна каротидна ішемія-реперфузія зумовлює зростання щільності розташування і відсотка p53<sup>+</sup> нервових клітин у корі лобової частки півкуль головного мозку та відсотка p53<sup>+</sup> гліальних клітин на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду.

2. Ішемічно-реперфузійне ураження головного мозку порушує морфометричні параметри p53<sup>+</sup>-нейроцитів і гліюцитів кори лобової частки як у ранньому, так і пізньому періодах спостереження.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати свідчать про доцільність вивчення продуктів експресії інших генів, які реагують на ішемічно-реперфузійне ушкодження головного мозку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Пономарев Э. А. Морфологические параметры нейротекции при ишемии-реперфузии головного мозга у крыс / Э. А. Пономарев, В. В. Новочадов, Н. Н. Стрелетов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 1 (33). — С. 103–106.
2. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1 / Е. В. Шляхто, Е. П. Баранцевич, Н. С. Щербак [и др.] // Вестник РАМН. — 2012. — № 6. — С. 42–50.
3. Stroke / G. A. Donnan, M. Fisher, M. Macleod [et al.] // Lancet. — 2008. — Vol. 371, N 9624. — P. 1612–1623.

4. Mitochondria and reactive oxygen and nitrogen species in neurological disorders and stroke: therapeutic implications / J. P. Bolaños, M. A. Moro, I. Lizasoain [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2009. — Vol. 61, N 14. — P. 1299–1315.

5. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons / P. Lipton // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79, N 4. — P. 1431–1568.

6. Lo E. H. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke / E. H. Lo, T. Dalkara, M. A. Moskowitz // Nat. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 4, N 5. — P. 399–415.

7. Rami A. Exploiting endogenous anti-apoptotic proteins for novel therapeutic strategies in cerebral ischemia / A. Rami, I. Bechmann, J. H. Stehle // Progress in Neurobiology. — 2008. — Vol. 85, N 3. — P. 273–296.

8. Беридзе М. З. Динамика азот-зависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе, М. К. Мергешвили, Р. Р. Шакаришвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — № 13. — С. 58–62.

9. Rozan L. p53 downstream target genes and tumor suppression: a classical view in evolution / L. Rozan, W. El-Deiry // Cell Death and Differentiation. — 2007. — Vol. 14. — P. 3–9.

10. p53 potentiates hippocampal neuronal death caused by global ischemia / Yonekura Ichiro, Takai Keisuke, Asai Akio [et al.] // J. Cerebral Blood Flow & Metabolism. — 2006. — Vol. 26. — P. 1332–1340.

11. Liu H. M. Ischemic preconditioning relieves ischemia/reperfusion injury of hippocampus neurons in rat by inhibiting p53 and bax expressions / H. M. Liu, J. X. Li, L. B. Chen // Chin. Med. Sci. J. — 2007. — Vol. 22, N 2. — P. 123–127.

12. Скибо Г. Г. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г. Г. Скибо // Патология. — 2004. — Т. 1, № 1. — С. 22–30.

13. Konig J. F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem / J. F. Konig, P. A. Klippel. — Baltimore : The Williams and Wilkins Company, 1963. — 162 p.

14. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // Успехи биологической химии. — 2007. — Т. 47. — С. 3–52.

15. Hammond E. M. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis / E. M. Hammond, A. J. Giaccia // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — N 331. — P. 718–725.



16. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2 / Е. В. Шлякто, Е. Р. Баранцевич, Н. С. Щербак [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 7. – С. 20–29.

#### REFERENCES

1. Ponomaryov E.A., Novochadov V.V., Strepetov N.N. Morphological neuroprotection parameters of rat brain with ischemia-reperfusion. *Journal of VolgSMU* 2010; 1 (33): 103-106.

2. Shlyakhto E.V., Barantsevitch E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. Part 1. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012; 6: 42-50.

3. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet*. 2008; 371 (9624): 1612-1623.

4. Bolaños J.P., Moro M.A., Lizasoain I., Almeida A. Mitochondria and reactive oxygen and nitrogen species in neurological disorders and stroke: therapeutic implications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009; 61 (14): 1299-1315.

5. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.* 1999; 79 (4): 1431-1568.

6. Lo E.H., Dalkara T., Moskowitz M.A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4 (5): 399-415.

7. Rami A., Bechmann I., Stehle J.H. Exploiting endogenous anti-apoptotic proteins for novel therapeutic strategies in cerebral ischemia. *Progress in Neurobiology*. 2008; 85 (3): 273-296.

8. Beridze M.Z., Megreshvili M.K., Shakarishvili R.R. Dynamics of Nitrogen-Dependent Oxidative Stress in Acute Stage of Ischemic Stroke. *S. S. Korsakov Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii (Supplement "Stroke")*. 2005; 13: 58-62.

9. Rozan L., El-Deiry W. p53 downstream target genes and tumor suppression: a classical view in evolution. *Cell Death and Differentiation*. 2007; 14: 3-9.

10. Ichiro Yonekura, Keisuke Takai, Akio Asai, Nobutaka Kawahara, Takaki Kirino. p53 potentiates hippocampal neuronal death caused by global ischemia. *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006; 26: 1332-1340.

11. Liu H.M., Li J.X., Chen L.B. Ischemic preconditioning relieves ischemia/reperfusion injury of hippo-

campus neurons in rat by inhibiting p53 and bax expressions. *Chin. Med. Sci. J.* 2007; 22 (2): 123-127.

12. Skibo G.G. The use of various experimental models to study cellular mechanisms of cerebral ischemic lesions. *Pathology*. 2004; 1 (1): 22-30.

13. Konig J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem. Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. 162 p.

14. Tchumakov P.M. Protein p53 and its universal function in the multicellular. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2007; 47: 3-52.

15. Hammond E.M., Giaccia A.J. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 331: 718-725.

16. Shlyakhto E.V., Barantsevitch E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. Part 2. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012; 7: 20-29.

Надійшла 16.01.2015

Рецензент проф. О. А. Шандра

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 615.011:615.322

Т. В. Крутських

## ВИВЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ АЛЬТАБОР

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.011:615.322

Т. В. Крутських

### ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ АЛЬТАБОР

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

На Киевском заводе «Борщаговский ХФЗ» из шишек ольхи серой и клейкой по оригинальной технологии была получена жидкая субстанция Альтабор, которая представляет собой комплекс эллаговых дубильных веществ. Для получения порошкообразной субстанции с целью ее применения для разработки лекарственных форм нами была проведена сушка жидкой вытяжки в распылительной, лиофильной сушилке (без сгущения) и в вакуум-сушильном шкафу (через стадию сгущения). В статье приведены результаты изучения фармако-технологических свойств субстанции Альтабор, полученной различными способами сушки. Были определены влагопоглощение, текучесть, угол откоса, насыпная плотность, плотность после усадки, уплотняемость, прессуемость субстанции и сила выталкивания таблетки из матрицы. Данные результаты были учтены при выборе способа сушки жидкой вытяжки для получения порошкообразной субстанции с целью создания на ее основе лекарственных средств.

**Ключевые слова:** Альтабор, субстанция, фармако-технологические свойства.

UDC 615.011:615.322

T. V. Krutskikh

### STUDY OF PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF ALTABOR SUBSTANCE

The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** There was derived liquid substance Altabor, which is a complex of ellagic tannins, at the Kiev factory "Borshchahivskiy HFZ" from alder cones and adhesive on the original technology. For powdered substance with the purpose of its usage for the development of dosage forms it has been performed contact-drying in the spray liquid extract, a freeze-dryer (without condensing) and in a vacuum oven (via condensation step).

**Materials and methods.** The article presents the results of study of pharmaco-technological properties of the substance Altabor obtained by various methods of drying. Moisture absorption was determined, the fluidity, angle of repose, bulk density, density after shrinkage compressibility, compactibility substance and ejection force from the tablet matrix.

**Results.** The results were taken into account when choosing the method of drying the liquid extract to obtain a powdered substance in order to create medicaments on its basis.

**Key words:** Altabor, substance, pharmaco-technological properties.

### Вступ

Супліддя вільхи сірої та клейкої широко застосовуються в народній медицині при застудних захворюваннях, туберкульозі, гострому ревматизмі, артритах, подагрі, суглобних болях і серцевій недостатності. Це популярні протизапальні, кровоспинні засоби. В офіційній медицині водні екстракти суплідь вільхи сірої та клейкої набули застосування як в'язучий засіб. Ця активність зумовлена наявністю в супліддях елагових дубильних

речовин, що гідролізуються, у кількості не менше 10 %. На ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (Київ) із суплідь вільхи клейкої та сірої за оригінальною технологією одержана нова субстанція — Альтабор, що є комплексом елагових дубильних речовин [4]. Комплекс характеризується сумою мономерних, димерних та олігомерних речовин на основі гексаоксидифенової та валонієвої кислот. Елагові димери субстанції Альтабор представлені речовинами двох типів: димери на основі глюкози,

гексаоксидифенової та валонієвої кислот, у тому числі альнусапонін і димери на основі одного залишку гексаоксидифенової кислоти і двох моносахаридів, альдопентоз-альнітаніни. Проведеними фармакологічними дослідженнями на базі Інституту вірусології та інфекційних хвороб під керівництвом д-ра мед. наук С. Л. Рибалко та ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л. В. Яковлевої встановлено, що субстанція Альтабор має антивірусну, мембраностабілізуючу, протизапальну, протинабрякову, ан-



тибактеріальну дію тощо, не виявляє токсичного впливу на організм тварин і є перспективною речовиною для створення лікарських засобів.

Для одержання порошкоподібної субстанції Альтабор з метою її застосування для розробки лікарських форм нами було проведено висушування рідкої витяжки з вільхи у розпилювальній, ліофільній сушарках (без згущування) та у вакуум-сушильній шафі (через стадію згущування).

Оскільки режим висушування значно впливає на фізико-хімічні, фармако-технологічні та фармакологічні характеристики субстанцій, **метою** роботи було дослідження одного з цих напрямів, а саме фармако-технологічних властивостей субстанції Альтабор, одержаної різними способами висушування [5].

#### Матеріали та методи дослідження

Показник вологовмісту та кінетики вологопоглинання субстанцій впливає на їх фізичну та хімічну стабільність, а також на технологічну поведінку під час виготовлення лікарських препаратів [1–3]. До того ж рослинні екстракти у більшості випадків гігроскопічні. Визначення кінетики вологопоглинання субстанцій проводили при різній відносній вологості повітря за такою методикою. Наважку попередньо підсушеного порошку поміщали у випарювальну чашку над водою в ексікаторі, де підтримувалася постійна відносна вологість повітря при температурі 20 °С. Через певні проміжки часу відбирали проби речовини, яку досліджували, та визначали вологовміст у пробах. Відносну вологість повітря 75 % досягали за допомогою насиченого розчину натрію хлориду, 45 % розчину калію карбонату. Для дослідження брали наважку порошоків у кількості 100 г і досліджували приріст їх ваги при 45, 75 та 100 % від-

носній вологості повітря протягом 8 год.

Насипну густину, густину після усадки, ущільненість і плинність вивчали за методичними рекомендаціями ДФУ, 1-ше вид. (пп. 2.9.15 і 2.9.16).

Пресовність порошоків досліджували так. Наважку порошоків вагою 0,3 г пресували в таблетку діаметром 9 мм на гідравлічному пресі під дією тиску 120 МПа. Після цього визначали міцність одержаної таблетки на приладі моделі ТВТ фірми «Ервека» (Німеччина).

Для визначення сили виштовхування таблетки з матриці наважку порошоків вагою 0,3 г пресували в матриці з діаметром 9 мм на гідравлічному пресі під дією тиску 120 МПа. Таблетку виштовхували нижнім пуансоном і в цей момент фіксували показання манометра.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення кінетики вологопоглинання субстанцій Альтабору показали, що процес вологопоглинання у сухих екстрактів дещо різниться. Вологопоглинання майже однакове у субстанцій, які одержані за допомогою розпилювальної сушарки та вакуум-сушильної шафи. При різних показниках відносної вологості повітря вологовміст зростає інтенсивно протягом 4 год і становить при 100 % відносній вологості 4,5 %, при 75 % во-

логості — 2 % та при 45 % вологості — 1,3 %. При подальшій витримці зразків протягом ще 4 год зростання вологості не спостерігається.

Результати вивчення кінетики вологопоглинання субстанції Альтабору, яка одержана за допомогою сублімаційної сушарки, показали, що процес вологопоглинання також інтенсивно спостерігається перші 4 год. Проте зростання вологи більш інтенсивне і при 100 % відносній вологості досягає 5 %. При витримці зразків протягом ще 2 год експерименту вологовміст зростає на 0,2 % і в подальшому не змінюється. При відносній вологості 75 % вологовміст субстанції досягає 2,6 %, при 45 % вологості — 1,5 %. Така поведінка поглинання вологи пояснюється, швидше за все, способами одержання сухих екстрактів.

Для одержання лікарських форм, а саме таблеток, необхідне визначення таких показників для субстанції, як плинність, насипна густина, ущільненість, пресовність і сила виштовхування, що відображають поведінку матеріалу при пресуванні. Результати проведених досліджень наведені в табл. 1.

На підставі результатів проведених досліджень можна зробити висновок, що спосіб висушування рідкої субстанції впливає на фармако-технологічні властивості субстанції. Субстанція Альтабору, неза-

Таблиця 1  
Фармако-технологічні властивості субстанцій Альтабору, n=5

Показник	Вид субстанції		
	Розпилювальна сушарка	Сублімаційна сушарка	Вакуум-сушильна шафа
Плинність, с/100 г	61,2±2,1	66,8±2,2	56,6±2,1
Кут укусу, градус	62±1	66±1	56±1
Насипна густина, г/мл	0,56±0,02	0,62±0,02	0,46±0,01
Густина після усадки, г/мл	0,60±0,02	0,66±0,02	0,62±0,02
Ущільненість, г/мл	0,34±0,01	0,37±0,02	0,30±0,02
Пресовність, Н	9,64±0,40	11,24±0,40	10,16±0,20
Сила виштовхування, Н	10,14±0,20	10,56±0,20	10,12±0,10

Примітка. p=95 %.



лежно від способів висушування, має погану плинність, про що свідчать результати дослідження плинності, кута природного укусу та результати густини й ущільненості (дані ущільненості 0,30–0,37 г/мл знаходяться в межах 0,29–0,37 г/мл, що характерно для субстанцій з поганою плинністю).

Проте якщо порівняти субстанції, то можна зробити висновки, що дещо кращі результати має субстанція, висушена у вакуум-сушильній шафі, а дещо гірші — субстанція, одержана методом ліофільної сушки. Результати дослідження були враховані при виборі способу висушування рідкої витяжки для одержання порошкоподібної субстанції з метою створення на її основі лікарських засобів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Башура О. Г. Розробка складу і технології таблетованої форми з листя каштану кінського / О. Г. Башура, І. Г. Пересадько, Н. П. Половко // Вісник фармації. — 2005. — № 3 (43). — С. 9–12.
2. Бочарова И. А. Влияние технологических свойств компонентов при прямом прессовании таблеток / И. А. Бочарова, М. В. Штейнгарт // Фармаком. — 2003. — № 4. — С. 80–83.
3. Вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей порошоків, які володіють кардіотонічною дією / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, В. І. Чуєшов [та ін.] // Запорозький медичний журнал. — 2008. — № 3. — С. 124–127.
4. Антивирусные препараты растительного происхождения и перспективы создания отечественных лекарственных средств на их основе / Т. В. Крутских, С. Л. Рыбалко, Т. Н. Бикбулатова [и др.] // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 2. — С. 97–100.
5. Pišek R. Macroscopic physical properties of powders and granules / R. Pišek // Farm. vestn. — 2003. — Vol. 54, Spec. Issue. — P. 327–328.

#### REFERENCES

1. Bashura O.G., Peresadko I.G., Polovko N.P. Development of structure and technology of the tablet form of horse chestnut leaves. *Vistnyk farmatsii* 2005; 3 (43): 9-12.
2. Bocharova I.A., Shteingart M.V. The impact of technological properties of the components in direct compression tablets. *Farmakom* 2003; 4: 80-83.
3. Kovalevskaya I.V., Ruban O.A., Chueshov V.I., Saiko I.V. The study of physical and chemical properties of powders and farmacotechnologic powders, which possess cardiotonic action. *Zaporozhskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 3: 124-127.
4. Krutskikh T.V., Rybalko S.L., Bikulatova T.N., Shalamay A.S. Antiviral drugs of plant origin and the prospects for the creation of domestic drugs based on them. *Ukr. visnyk psikhonevrologii* 2006; 2: 97-100.
5. Pišek R. Macroscopic physical properties of powders and granules. *Farm. vestn* 2003; 54: 327-328.

Надійшла 1.04.2015

Рецензент доц. Н. С. Фізор

УДК 547.792'292.03/04.057

А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Т. О. Самура

## СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-((4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н- 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 547.792'292.03/04.057

А. А. Сафонов, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш, Т. А. Самура

### СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-((4-(R-АМИНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)- 4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Запорозький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Первый этап создания нового препарата — синтез нового перспективного соединения и изучение его физико-химических свойств. Перспективными соединениями являются 1,2,4-триазол-3-илтиоацетатные кислоты. С целью создания новых высокоэффективных и малотоксичных соединений были синтезированы 2-((4-(R-амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные кислоты, где R — 2Н, 1-фенилетилиден, бензилиден, 4-диметиламинобензилиден, 4-фторбензилиден, 2-гидроксibenзилиден, тиофен-2-илметил, 3,4-дифторбензилиден, 2-хлор-6-фторбензилиден, 4-метоксibenзилиден, 3,5-диметоксibenзилиден, 1-(4-аминофенил)этилиден, 1-(4-фторфенил)этилиден. С помощью современных физико-химических методов анализа установлено строение этих веществ. Это дает возможность изучения фармакологических свойств указанных соединений и установления взаимосвязи «структура-действие».

**Ключевые слова:** 2-((4-(R-амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные кислоты, синтез, физико-химические свойства.

UDC 547.792'292.03/04.057

А. А. Сафонов, О. И. Панасенко, Е. Г. Кныш, Т. О. Самура

### SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF 2-((4-(R-АМИНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)- 4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

The first step in creating a new drug is the synthesis of new promising compounds and the study of its physical and chemical properties. One promising avenue is the synthesis of 1,2,4-triazoles 3-iltioacetic acids. Therefore, in order to create new high-performance and low-toxic compounds were synthesized 2-((4-(R-амино)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4Н-1,2,4-triazole-3-il)thio)acetic acids, where R — 2H, 1-feniletilden, benzyliden, 4-dimetylaminobenzyliden, 4-fluorbenzyliden, 2-hydroxybenzyliden



den, thiophene-2-ilmetylen, 3,4-difluorbenzyliden, 2-chloro-6-fluorbenzyliden, 4-metoxybenzyliden 3,5-dimetoxybenzyliden, 1-(4-aminophenyl)etyliden, 1-(4-fluorophenyl)etyliden with modern physicochemical methods of analysis set structure.

**Materials and methods.** The study of physical and chemical properties of the compounds obtained were carried out according the methods described in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**The experimental part.** 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were synthesized by the addition of 2-chloroacetic acid to equivalent amount corresponding 4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols previously dissolved in a solution of i-propyl alcohol and sodium hydroxide.

**Results and discussion.** The structure of the synthesized compounds confirmed our complex modern physical and chemical methods of analysis (elemental analysis,  $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy, and their personality — by HPLC-MS).

**Conclusions.** A series of new 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were synthesized. The structure of the synthesized compounds determined by modern physical and chemical methods of analysis.

**Key words:** 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid synthesis, physico-chemical properties.

Найголовнішою метою сьогодняшнього суспільства є здоров'я нації. Проте поряд із розвитком нових захворювань (вірусної, мікробної, грибкової етимологій тощо [2; 3; 6–8]) постає питання щодо створення нових препаратів, які могли б бути ефективними для лікування цих хвороб. Нині існує величезна кількість гетероциклічних систем, на основі яких уже створені нові оригінальні препарати. Однією з таких систем є 1,2,4-тріазол. Відомі препарати флуконазол, який має протигрибкову дію, авестим — протівірусний ефект, тразодон — антидепресивну дію та ін. Отже, дуже перспективним напрямком у створенні нових лікарських засобів є синтез похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

**Метою** нашої роботи був синтез і вивчення фізико-хімічних властивостей 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, де R — 2H, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фторбензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних спо-

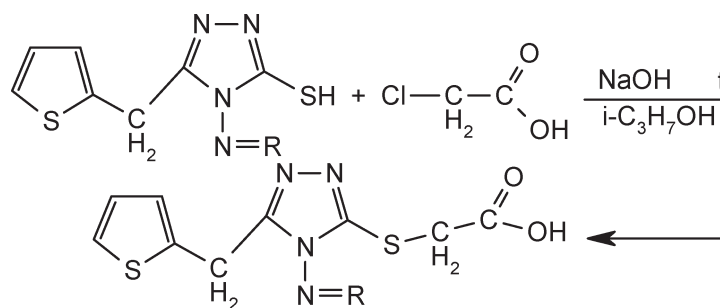
лук проводили згідно з методами, які наведені у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначали на автоматичному приладі Opti-Melt Stanford Research Systems MPA100 (США). Елементний склад сполук установленно на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт — сульфаніламід). Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з об'єднаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрее (ESI),  $^1\text{H-NMR}$ -спектри реєструвалися на спектрометрі "Mercury 400", розчинник DMSO- $\text{D}_6$ , внутрішній стандарт — тетраметилсилан і розшифровувалися за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143 [1; 4].

**Експериментальна частина.** Як вихідні речовини нами були використані 4-(R-аміно)-

5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіоли, де R — 2H, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фторбензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден, які синтезовані за описаними методиками [5].

2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти синтезовані додаванням монохлорацетатної кислоти до еквівалентної кількості відповідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів, попередньо розчинених у розчині і-пропілового спирту та натрію гідроксиду (рис. 1).

**2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (сполуки 1–13).** До 0,01 моль 2-((4-



*Рис. 1.* Схема синтезу 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот: R — 2H, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фторбензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден





(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2Н, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фтор-бензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден) додають еквівалентну кількість натрію гідроксиду та 40 мл і-пропілового спирту. Розчиняють при нагріванні, після чого додають 0,01 моль монохлорацетатної кислоти, попередньо розчиненої в мінімальній кількості води. Кип'ячать 5 год. Розчин випаровують. Сухий залишок перекристалізують з води.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Склад і будову всіх синтезованих нами сполук встановлено за допомогою елементного аналізу і фізико-хімічних методів аналізу: <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії, методу ВЕРХ-МС [1].

Елементний аналіз сполук проведено на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету в лабораторії елементного аналізу органічних сполук. Фізико-хімічні константи сполук наведені в табл. 1, значення елементного складу сполук — у табл. 2, хромато-мас-спектри — у табл. 3.

На хромато-мас-спектрі сполуки 9 (рис. 2), бруттоформула C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, мол. маса 410 а. о. м., спостерігається пік псевдомолекулярного іона [МН]<sup>+</sup> з m/z 411, а також пік розчинника m/z 179 (ДМСО).

В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрі 2-((4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (рис. 3) наявні сигнали двох метиленових груп, які реєструються в спектрі у вигляді синг-



Таблиця 1  
Фізико-хімічні константи 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

№ сполуки	R	Брутто формула	Т. плавл.	Вихід, %
1	H	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	178–179	71,35
2	1-фенілетиліден	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	149–151	65,21
3	бензиліден	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	123–125	69,35
4	4-диметиламінобензиліден	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	248–250	72,31
5	4-фторбензиліден	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	222–224	65,48
6	2-гідроксибензиліден	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	154–156	74,45
7	тіофен-2-ілметилен	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	129–131	69,81
8	3,4-дифторбензиліден	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	185–187	64,25
9	2-хлор-6-фторбензиліден	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	115–117	68,12
10	4-метоксибензиліден	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	95–97	74,76
11	3,5-диметоксибензиліден	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	142–144	72,41
12	1-(4-амінофеніл)етиліден	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	163–165	69,03
13	1-(4-фторфеніл)етиліден	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	59–61	74,09

летів при 3,52 м. ч. (2Н) та 4,13 м. ч. (2Н), протони тіофенового циклу фіксуються у вигляді дублету при 6,69 м. ч. (1Н), триплету при 6,96 м. ч. (1Н), при 7,56 м. ч. наявний мультиплет, який складається з трьох дублетів (сигнали тіофенового (1Н) й ароматичного циклів (4Н)), сигнали протона метиленової групи, зв'язаної з аміногрупою при 9,50 м. ч., та

протон карбоксильної групи 11,27 м. ч.

#### Висновки

1. Синтезовано ряд нових 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

2. Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Таблиця 2  
Результати елементного аналізу 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, %

№ сполуки	Вирахувано				Знайдено			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	39,99	3,73	20,73	23,72	39,45	3,71	20,78	23,79
2	54,82	4,33	15,04	17,22	54,70	4,33	15,09	17,29
3	53,61	3,94	15,63	17,89	53,69	3,92	15,71	17,82
4	53,85	4,77	17,44	15,97	53,92	4,77	17,49	15,91
5	51,05	3,48	14,88	17,04	51,18	3,47	14,83	17,08
6	51,32	3,77	14,96	17,13	51,24	3,74	14,99	17,09
7	46,14	3,32	15,37	26,39	46,19	3,30	15,31	26,44
8	48,72	3,07	14,20	16,26	48,76	3,09	14,24	16,27
9	46,77	2,94	13,64	15,61	46,70	2,94	13,62	15,65
10	52,56	4,15	14,42	16,51	52,62	4,15	14,45	16,57
11	51,66	4,34	13,39	15,32	51,78	4,33	13,35	15,36
12	52,69	4,42	18,07	16,55	52,54	4,46	18,02	16,52
13	52,29	3,87	14,35	16,42	52,24	3,83	14,32	16,47



Таблиця 3  
Хромато-мас-спектри  
2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

№ сполуки	Точна маса	Пік псевдо-молекулярного іона [МН] m/z
1	270	271
2	372	373
3	358	359
4	401	402
5	376	377
6	374	375
7	364	365
8	394	395
9	410	411
10	388	389
11	418	419
12	387	388
13	390	391

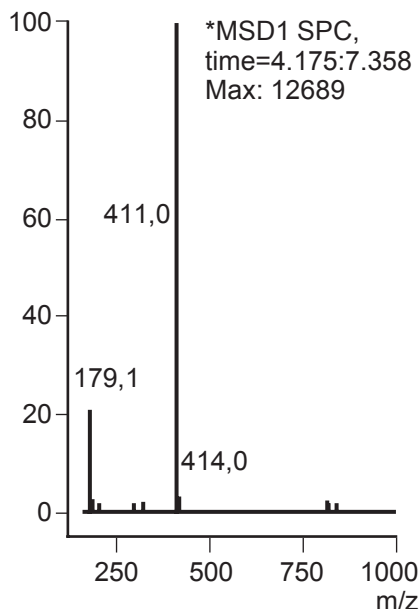


Рис. 2. Фрагмент хромато-мас-спектра 2-((4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (сполука 9)

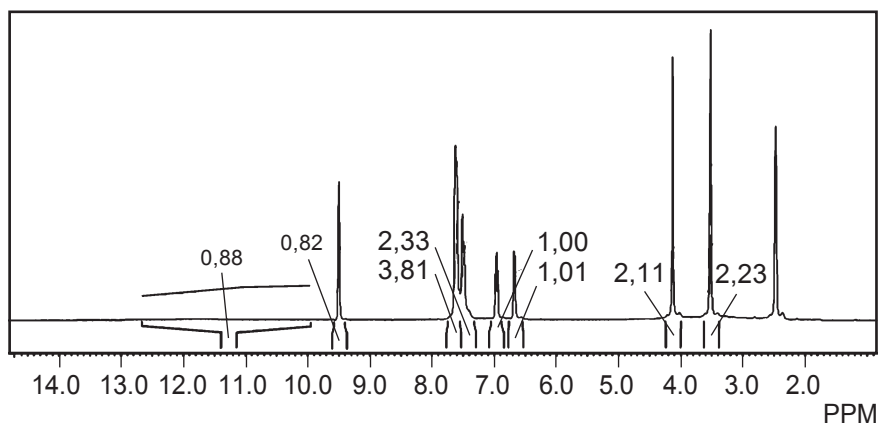


Рис. 3. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр 2-((4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (сполука 5)

3. Досліджено деякі фізико-хімічні властивості одержаних речовин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Казыцина Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казыцина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
2. Парченко В. В. Протівірусна активність похідних 1,2,4-тріазолу / В. В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 49–53.
3. Пат. 74648 Україна, МПК 2012.01 C07D 249/00, A61K31/00 Похідні 1,2,4-тріазолу, що проявляють проти-мікробну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов [та ін.] ;

патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2012 03353 ; опубл. 12.11.12, Бюл. № 21.

4. Сайдів Т. В. Методи молекулярної спектроскопії / Т. В. Сайдів, О. В. Свєрдлова. – Л.: Изд-во СПУ, 2006. – 236 с.

5. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Проблеми військової охорони здоров'я. – К., 2014. – № 42. – С. 381–385.

6. A novel nucleoside analog, 1-β-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole (ETAR), exhibits efficacy against a

broad range of flaviviruses in vitro / M. McDowell, S. R. Gonzales, S. C. Kumarapperuma [et al.] // Antiviral research. – 2010. – Т. 87, N 1. – P. 78–80.

7. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking. / X. Chai, J. Zhang, Y. Cao [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21. – P. 686–689.

8. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents / Y. Jiang, J. Zhang, Y. Cao [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011a. – Vol. 21. – P. 4471–4475.

#### REFERENCES

1. Казыцина Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. Moscow, Izdat. Moskovsk. Universiteta, 1979. 236 p.

2. Parchenko V.V. Protivirusna aktivnist' pokhidnykh 1,2,4-triazolu. *Farmats. zhurn* 2011; 3: 49-53.

3. Knysh Ye.H., Panasenko O.I., Safonov A.A. et al. Pat. 74648 Ukraina, MPK 2012.01 C07D 249/00, A61K31/00. *Pokhidni 1,2,4-triazolu, shcho proyavlyayut' protymikrobnu aktivnist'*. Patentovlasnyk Zaporiz'kyy derzh. med. un-t. N u 2012 03353 ; opubl. 12.11.12, Byul. N 21.

4. Saydov T.V., Sverdlova O.V. *Metody molekulyarnoy spektroskopyy*. St. Ptb. Izd-vo CPU, 2006. 236 p.

5. Safonov A.A., Panasenko O.I., Knysh Ye.H., Varyns'kyy B.O. *Synteza fizyko-khimichni vlastyosti pokhidnykh 4-amino-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tioliv*. [Synthesis and physical and chemical properties of 4-amino-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tiols derivatives]. *Zbirnyk naukovykh prats' Ukrayins'koyi viys'kovo-medychnoyi akademiyi. Problemy viys'kovoyi okhorony zdorov'ya* 2014; 42: 381-385.

6. McDowell M., Gonzales S.R., Kumarapperuma S.C. et al. A novel nucleoside analog, 1-β-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole (ETAR), exhibits efficacy against a broad range of flaviviruses in vitro. *Antiviral research* 2010; 1 (87): 78-80.

7. Chai X., Zhang J., Cao Y., Zou Y., Wu Q., Zhang D., Jiang Y., Sun, Q. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21: 686-689.

8. Jiang Y., Zhang J., Cao Y., Chai X., Zou Y., Wu Q., Zhang D., Jiang Y., and Sun Q. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21: 4471-4475.

Надійшла 12.01.2015

Рецензент  
проф. В. О. Гельмбольдт



Б. О. Варинський

# ОПТИМІЗАЦІЯ УМОВ ДЕТЕКТУВАННЯ РЯДУ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ-ТІОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ І ЇХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ВЕРХ-ЕСІ-МС

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 543.51:547.792:543.544.5.068.7-048.34

Б. А. Варинский

## ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ РЯДА 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ-ТІОАЦЕТАТ- НЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ-ЭСИ-МС

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Целью нашего исследования явилась оптимизация масс-спектрометрического детектирования с ионизацией в электроспрее в ВЭЖХ-МС 2-((4-(2-метоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты; 2-((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты; 2-((5-(пиридин-4-ил)4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты; 2-((5-(морфолинометил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты; 2-((4-метил-5-(морфолинометил)4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты; 2-((4-этил-5-(морфолинометил)4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты; 2-((5-(морфолинометил)4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты; 2-((5-(2-метоксифенил)4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты и их солей.

Предложены уравнения полиномиальной регрессии зависимости интенсивности сигнала масс-детектора от температуры газа-осушителя, напряжения на фрагментаторе, давления на небулайзере. На основании нахождения максимумов функций получены оптимальные значения этих факторов.

**Ключевые слова:** высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрическая детекция, ионизация в электроспрее, 1,2,4-триазол-3-ил-тиоацетатные кислоты и их соли, оптимизация.

UDC 543.51:547.792:543.544.5.068.7-048.34

B. O. Varynskyi

## OPTIMIZATION OF THE DETECTION CONDITIONS 1,2,4-TRIAZOL-3-YL-THIOACETATE ACIDS SERIES AND THEIR SALTS BY HPLC-ESI-MS

*The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine*

Development of control methods of production steps of 1,2,4-triazol-3-yl-thioacetate acids and salts, potential drugs, on the research and production stage is an important task. Determination of absorption, distribution, metabolism and excretion approaches require the creation analysis. The most universal and selective methods used in these cases is the HPLC-MS.

**Purpose** of this study was to optimize the mass spectrometric detection for HPLC-MS with the electrospray ionization of 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; 2-((5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; 2-((5-(morpholinomethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; 2-((4-methyl-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; 2-((4-ethyl-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; 2-((5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; 2-((5-(2-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid; morpholin-4-ium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate; piperidin-1-ium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate; morpholin-4-ium 2-((5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate; morpholin-4-ium 2-((5-(morpholinomethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate; morpholin-4-ium 2-((4-ethyl-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate; morpholin-4-ium 2-((4-methyl-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate; zinc 2-((5-(2-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate by the three factors full factorial design and polynomial regression equations.

**Materials and methods.** The work was carried out using the technique of direct sample introduction into the ion source on a liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC System with a single quadrupole mass spectrometer Agilent 6120.

**Results and discussion.** The equations of polynomial regression dependence of the signal intensity mass detector on three important factors: the drying gas temperature, the fragmentation voltage, nebulizer gas pressure for the investigated substances. Based on the location of the maxima of the functions optimal values of these factors were obtained.

**Conclusions.** Selection of optimal conditions of mass spectrometric detection allows to maximize the signal of the detector and thus to increase the sensitivity and selectivity of determinations.

**Key words:** HPLC, MS, detection, electrospray ionization, 1,2,4-triazol-3-yl-thioacetate acids and salts, optimization.

### Вступ

Сьогодні відомо багато побічних 1,2,4-тріазолу, що мають високі показники біологіч-

ної дії або є потенційними чи вже широко застосовуваними лікарськими засобами. Розробка методик контролю стадій синтезу сполук даного класу

на дослідницькому та виробничому етапі — важливе завдання сучасної фармацевтичної науки. Визначення здатності речовин до адсорбції, а



також процесів розподілу, метаболізму й екскреції також потребують створення підходів до аналізу сполук даного ряду. Метод вискоєфективної рідинної хроматографії з мас-спектрометричною детекцією, зокрема з іонізацією в електроспреї (ВЕРХ-ЕСІ-МС), без сумніву, є одним з універсальних і селективних методів, що забезпечує підтвердження структури, визначення молекулярної маси, проведення кількісного визначення речовин.

Використанню методу ВЕРХ-МС присвячено чимало робіт, у яких наведено умови мас-спектрометричного детектування [1–5], але кислоти та солі 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот є тими об'єктами, що вперше підлягають вивченню і визначають безсумнівну актуальність, наукову новизну та практичну значущість. У багатьох роботах використовуються математичні методи оптимізації хроматографічних умов [6], проте у галузі вибору умов мас-спектрометричного детектування такі методи застосовуються недостатньо. Саме тому вивчення можливості використання поліноміальних рівнянь регресії для опису залежності інтенсивності сигналу від факторів іонізації в мас-детекції є актуальним.

**Мета** роботи — оптимізація мас-спектрометричного детектування для ВЕРХ-МС ряду 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот і їх солей, деякі з яких уже зареєстровані, деякі є потенційними лікарськими засобами, а саме: температури газу-осушувача, напруги на фрагментаторі та тиску на небулайзері.

### Матеріали та методи дослідження

Прилад LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер; одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електроспреї (ESI); OpenLAB CDS Software.

Умови проведення ВЕРХ-МС дослідження:

1) ізократичний режим з використанням буферного розчину: А —  $H_2O(HCOOH\ 0,1\ \%)$  і розчину органічного модифікатора: В —  $CH_3CN(HCOOH\ 0,1\ \%)$ ; 50:50;

2) джерело іонів: API-ES;

3) режим селективного моніторингу іонів залежно від молекулярної маси, SIM;

4) позитивна полярність;

5) швидкість газу-осушувача (азоту) — 10 л/хв.

Використовували субстанції сполук, синтезованих у Запорізькому державному медичному університеті, склад яких було доведено за допомогою ГМР, ІЧ, хромато-мас-спектрометричного аналізу [7–10]: 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (1); 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (2); 2-((5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (3); 2-((5-(морфолінометил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (4); 2-((4-метил-5-(морфолінометил)4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (5); 2-((4-етил-5-(морфолінометил)4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (6); 2-((5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (7); 2-((5-(2-метоксифеніл)4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (8); морфолін-4-ий 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (9); піперидин-1-ий 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (10); морфолін-4-ий 2-((5-(піридин-4-іл)4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (11); морфолін-4-ий 2-((5-(морфолінометил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (12); морфолін-4-ий 2-((4-етил-5-(морфолінометил)4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (13); морфолін-4-ий 2-((4-метил-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оц-

тової кислоти (14); цинку 2-((5-(2-метоксифеніл)4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (15).

Наважку речовини масою 1 мг розчиняли в 1 мл 50 % ацетонітрилу. Сполуки 3 та 15 розчиняли в диметилсульфоксиді. Дослідження проводили шляхом прямого введення зразка в камеру іонізації без хроматографічної колонки.

Статистичний аналіз одержаних результатів проведено за допомогою програмного пакета Statistica 8 на підставі значень факторів повного факторного плану та відповідних площ піків. За розрахованими рівняннями з використанням надбудови «Пошук рішення» програми Excel знайдені оптимальні значення факторів.

### Результати дослідження та обговорення

З урахуванням рекомендацій дослідницького сектора розробників обладнання і програмного забезпечення (компанії Agilent Technologies), що відображені у рекомендаціях програмного комплексу OpenLAB CDS, деякі фактори іонізації на мас-детекторі були вибрані без оптимізації. Перед плануванням експерименту нами, згідно з цими даними, вибрано: швидкість елюенту на рівні 400 мкл/хв, швидкість газу-осушувача — 10 л/хв, напругу на капілярі — 4000 В.

З урахуванням новизни об'єктів — похідних 1,2,4-тріазолу, а саме їх будови, що характеризується елементним складом, стійкістю хімічних зв'язків, нами вирішено оптимізувати параметри, що впливають на інтенсивність сигналу на мас-детекторі.

Для реалізації поставленої мети була використана схема повного факторного експерименту за трьома факторами. Інтервал для кожного з факторів оптимізації обрано також із урахуванням програмного комплексу OpenLAB CDS. Так, температуру газу-осушувача реко-



мендовано програмним комплексом — 300 °С, але вона залежить від швидкості та температури кипіння елюенту, швидкості газу-осушувача, терmostабільності зразка. Елюент містить воду, отже, ми щонайменше обрали значення температури — 100 °С. Тиск на небулайзері пропонується програмою від 20 до 60 psi, залежно від швидкості елюенту. Ми вибрали нижче значення для дослідження — 10 psi, щоб вивчити дещо більший інтервал і визначити найкраще значення. Напряга на фрагментаторі може змінюватися залежно від природи хімічних зв'язків, тому ми варіювали її від 0 до 300 В. Нами застосовувався режим проточно-інжекційного аналізу (техніка прямого введення зразка). План повного факторного експерименту наведено в табл. 1.

Параметром, за яким умови вважали оптимальними, є площа піків сигналу мас-детектора. Для кожного об'єкта — нової сполуки з ряду 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот і їх солей проведено дослідження 27 комбінацій факторів (3<sup>3</sup>). Крім того, кожна комбінація була повторена тричі для підвищення достовірності. Усього при вивченні цих речовин проведено 1215 вимірювань. Для сполуки 7 солі не досліджувалися, тому що отримані солі були дуже гігроскопчні.

Розраховані рівняння поліноміальної регресії зв'язують інтенсивність сигналу мас-детектора від трьох важливих факторів: температури газу-осушувача, напруги на фрагментаторі, тиску на небулайзері (табл. 2). Адекватність одержаних моделей була перевірена за допомогою критерію Фішера. Розраховані значення F статистики Фішера для більшості сполук більше табличного значення F<sub>крит</sub> для f<sub>1</sub>=3, f<sub>2</sub>=23, α=0,05, що дорівнює 3,03. Це свідчить про значущість рівняння поліноміальної регресії. Винятком є тільки сполука 13. Коефіцієнти детермі-

нації (R<sup>2</sup>) для більшості сполук знаходяться в інтервалі 0,50–0,95, теж за винятком сполуки 13, для якої він дорівнює 0,45.

При проведенні розрахунків за допомогою надбудови «Пошук рішення» програми Excel оптимальних значень факторів при визначенні максимумів одержаних функцій залежності інтенсивності сигналу детектора від факторів, що оптимізувалися, пошук зійшовся по ймовірності до глобального рішення.

Вплив температури газу-осушувача на інтенсивність сигналу мас-детектора взагалі описується так: вища температура приводить до відділення аналітів від рухомої фази, тому що вона більш летка, а також до більш ефективного утворення іонів, але за відповідної температури буде зростати температурний розпад молекул та іонів досліджуваної речовини [11]. Тому ймовірно, що спостерігатиметься максимум інтенсивності при відповідній температурі.

Дослідники із компанії Agilent technologies ретельно вивчили взаємозв'язок напруги на фрагментаторі й інтенсивності сигналу мас-детектора [12]. Можна припустити, що зі збільшенням напруги на фрагментаторі сигнал повинен зменшуватися, тому що іони розпадаються на фрагменти більш активно. Але, як ми бачимо з одержаних авторами [12] даних, інтенсивність сигналу спочатку зростає, проходить через максимум, а потім зменшується. Напряга на капілярі та на фрагментаторі, прикладена до входу та виходу з капіляра, значно впливає на трансмісію іонів. Напряга на капілярі також впливає на фрагментацію іонів зразка. Взагалі, більш висока напряга на фрагментаторі допомагає трансмісії іонів через ділянку відносно високого тиску між виходом із капіляра та входом у скімер. Висока напряга на фрагментаторі може викликати фрагментацію, яка надає структурну інформацію.

Таблиця 1  
План повного факторного експерименту

№ експерименту	T, °C	U, В	P, psi
1	100	0	10
2	100	0	30
3	100	0	60
4	100	150	10
5	100	150	30
6	100	150	60
7	100	300	10
8	100	300	30
9	100	300	60
10	200	0	10
11	200	0	30
12	200	0	60
13	200	150	10
14	200	150	30
15	200	150	60
16	200	300	10
17	200	300	30
18	200	300	60
19	300	0	10
20	300	0	30
21	300	0	60
22	300	150	10
23	300	150	30
24	300	150	60
25	300	300	10
26	300	300	30
27	300	300	60

Примітка. T — температура газу-осушувача; U — напряга на фрагменті; P — тиск газу небулайзера.

Для сполук, які важко фрагментуються, підвищення напруги звичайно приводить до кращої трансмісії іонів.

Згідно з даними табл. 3, для деяких кислот і відповідних солей спостерігаються практично однакові оптимальні умови: сполуки 1, 9; 3, 11; 4, 12; 5, 14. Це можна пояснити тим, що речовини у цих парах визначаються в однакових умовах, тобто в однакових формах (протонованих за допомогою форміатної кислоти). Решта сполук, можливо, відрізняються тим, що при аналізі солей додаються матричні ефекти, у тому числі іонної супресії або посилення сигналу (сполука 15 — цинкова сіль, імовірно, катіон цинку посилює сигнал).



## Рівняння регресії взаємозв'язку площини піків (S) і факторів (Т, U, Р) мас-спектрометричного визначення досліджуваних речовин

Речовина	SIM, m/z	Рівняння регресії	R, R <sup>2</sup>	F	F <sub>f1,f2,α, крит</sub>
1	343	$S = -2\,033\,328,8 + 13\,691,0792 \cdot T - 13,601927 \cdot T^2 + 113\,801,755 \cdot U - 400,90302 \cdot U^2 + 123\,623,645 \cdot P - 1291,4057 \cdot P^2$	0,973240 0,947196	59,8	3,03
2	302	$S = 58\,601\,313,1 - 467\,216,83 \cdot T + 1154,51478 \cdot T^2 + 285\,655,023 \cdot U - 1033,2363 \cdot U^2 - 630\,372,71 \cdot P + 6441,58952 \cdot P^2$	0,758216 0,574892	4,5	3,03
3	237	$S = -7\,561\,879,1 + 33\,553,9460 \cdot T + ,064750463 \cdot T^2 + 508\,002,162 \cdot U - 1761,9178 \cdot U^2 + 471\,048,290 \cdot P - 4585,2630 \cdot P^2$	0,975930 0,952440	66,8	3,03
4	335	$S = -40\,1859,28 + 9457,40885 \cdot T - 1,3223246 \cdot T^2 + 165\,588,516 \cdot U - 595,01746 \cdot U^2 + 164\,446,908 \cdot P - 1598,6500 \cdot P^2$	0,975707 0,952004	66,1	3,03
5	273	$S = 3548,33531 + 9962,46906 \cdot T - 22,283962 \cdot T^2 + 67\,260,2246 \cdot U - 249,53586 \cdot U^2 + 95\,210,0721 \cdot P - 980,56583 \cdot P^2$	0,968959 0,938882	51,2	3,03
6	287	$S = -3\,914\,849,8 + 37\,003,7706 \cdot T - 78,950305 \cdot T^2 + 53\,936,3280 \cdot U - 196,61331 \cdot U^2 + 101\,675,253 \cdot P - 1033,4969 \cdot P^2$	0,901469 0,812646	14,4	3,03
7	259	$S = -244\,817,48 + 2793,70354 \cdot T - 1,0298427 \cdot T^2 + 43\,443,8036 \cdot U - 154,76270 \cdot U^2 + 46297,6634 \cdot P - 435,99774 \cdot P^2$	0,968314 0,937632	50,1	3,03
8	266	$S = -1\,326\,083,3 + 20\,152,8835 \cdot T - 50,026447 \cdot T^2 - 56,958434 \cdot U - 7,3087150 \cdot U^2 + 15541,7886 \cdot P - 137,69629 \cdot P^2$	0,709898 0,503955	3,38	3,03
9	343	$S = 319\,136,51 + 2701,25916 \cdot T + ,857299703 \cdot T^2 + 42\,105,7735 \cdot U - 148,24495 \cdot U^2 + 34\,785,9777 \cdot P - 329,67453 \cdot P^2$	0,962989 0,927348	42,5	3,03
10	302	$S = -7\,305\,050,2 + 40\,744,2051 \cdot T - 82,415167 \cdot T^2 + 131\,396,434 \cdot U - 441,69636 \cdot U^2 + 255\,250,839 \cdot P - 2780,4523 \cdot P^2$	0,842855 0,710405	8,18	3,03
11	237	$S = -164\,069,55 - 7427,0254 \cdot T + 45,7666537 \cdot T^2 + 166\,762,123 \cdot U - 580,78803 \cdot U^2 + 163\,313,967 \cdot P - 1642,6807 \cdot P^2$	0,963527 0,928384	43,2	3,03
12	335	$S = -779\,571,60 + 5115,34730 \cdot T - 2,9339936 \cdot T^2 + 42\,049,4183 \cdot U - 149,33848 \cdot U^2 + 43\,466,8170 \cdot P - 419,86482 \cdot P^2$	0,957643 0,917081	36,9	3,03
13	287	$S = 3\,894\,188,88 - 24\,131,175 \cdot T + 94,1571901 \cdot T^2 + 68\,198,3003 \cdot U - 236,07386 \cdot U^2 - 162\,335,79 \cdot P + 1863,02117 \cdot P^2$	0,672335 0,452034	2,7	3,03
14	273	$S = -466\,992,94 + 5825,68051 \cdot T - 12,797054 \cdot T^2 + 17\,417,1220 \cdot U - 62,858538 \cdot U^2 + 17\,344,9692 \cdot P - 152,36381 \cdot P^2$	0,952132 0,906555	32,3	3,03
15	266	$S = 108\,393,884 + 782,733333 \cdot T + ,485792593 \cdot T^2 + 51\,706,2570 \cdot U - 178,48736 \cdot U^2 + 39\,826,8144 \cdot P - 297,47670 \cdot P^2$	0,969677 0,940273	52,5	3,03

Аналізуючи оптимальні температури газу-осушувача, можна побачити, що максимальну температуру 300 °С витримують більшість кислот і солей, але, наприклад, сполука 2 та відповідно 10 містять замісник фурил, тому вони менш стійкі, ніж інші.

Оптимальні умови фрагментації не значно відрізняються для всіх кислот і солей і перебувають у межах 135–149 В. Винятком є сполука 8, оптимальним значенням для неї є 0. Але відповідна цинкова сіль має оптимальне значення напруги фрагментації 145 В, що можна пояснити стабілізацією за допомогою цинку.

## Висновки

1. Розраховані рівняння поліноміальної регресії, що зв'язують інтенсивність сигналу мас-детектора від трьох важли-

вих факторів: температури газу-осушувача, напруги на фрагментаторі, тиску на небулайзері — для 15 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот і їх солей.

Таблиця 3

## Порівняння оптимальних умов мас-спектрометричного визначення досліджуваних речовин у кислотах і їх солях

№ кислоти-	SIM, m/z	Оптимальні умови			№ солі	SIM, m/z	Оптимальні умови		
		T	U	P			T	U	P
1	343	300	142	48	9	343	300	142	53
2	302	100	138	10	10	302	247	149	46
3	237	300	144	51	11	237	300	144	50
4	335	300	139	51	12	335	300	141	52
5	273	224	135	48	14	273	228	138	57
6	287	234	137	49	13	287	300	144	10
7	259	300	140	53	—	—	—	—	—
8	266	201	0	56	15	266	300	145	60



2. На підставі рівнянь регресії розраховані оптимальні умови мас-спектрометричного детектування 15 сполук за трьома факторами.

3. Оптимальною температурою газу-осушувача для більшості кислот і солей є 300 °С. Замісник фурил потребує зниження температури газу-осушувача. Оптимальні умови фрагментації для більшості кислот і солей знаходяться в межах 135–149 В.

4. Визначення оптимальних умов мас-спектрометричного детектування дозволяє максимально збільшити корисний сигнал на детекторі і таким чином підвищити чутливість і вибірковість методик. Оскільки такі умови мають деяку специфічність, це може дозволити частково відділити сигнал досліджуваних речовин від сигналу домішок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mohrhaus A. S. Identification and Determination of Carisoprodol in Tablets by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry / A. S. Mohrhaus, S. R. Gratz // *Microgram J.* – 2004. – Vol. 2, N 1/4. – P. 36–41.

2. High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Analysis of Proanthocyanidins in Foods and Beverages / Sh. A. Lazarus, G. E. Adamson, J. F. Hammerstone [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 1999. – Vol. 47. – P. 3693–3701.

3. High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Mass Spectrometry Study of Ginkgolic Acid in the leaves and Fruits of the Ginkgo Tree (*Ginkgo biloba*) / X.-g. He, M. W. Bernart, G. S. Nolan, L.-ze Lin [et al.] // *J. Chromatogr. Sci.* – 2000. – Vol. 38. – P. 169–173.

4. Simultaneous determination of primaquine and carboxyprimaquine in plasma using solid phase extraction and LC-MS assay / M. Page-Sharp, K. F. Ilett, I. Betuelac [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2012. – Vol. 902. – P. 142–146.

5. Pharmacokinetic Study of Guanfu Base G in Rats by LC-ESI-MS / R. Wang, X. Li, B. Wan, Y. Chu // *J. Chromatogr. Sci.* – 2014. – Vol. 52. – P. 1016–1020.

6. Варинський Б. О. Застосування математичного планування експерименту для оптимізації умов ВЕРХ та ВЕРХ-МС / Б. О. Варинський //

Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 5. – С. 54–62.

7. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5- $R_1$ -4- $R_2$ -1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 67–72.

8. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / А. Г. Каплаушенко. – К., 2012. – 43 с.

9. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4- $R$ -3-(морфолінометилена)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)-ацетатних кислот / Р. О. Щербіна, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Актуальні питання фармації та медичної науки та практики. – 2014. – № 3. – С. 18–21.

10. Самелюк Ю. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот та їх естерів / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Актуальні питання фармації та медичної науки та практики. – 2013. – № 2. – С. 125–128.

11. Haverford college. Department of Chemistry. Resources. Instruments. Analysis by Direct Injection of the Agilent LC/MS. – Access mode : <http://www.haverford.edu/chem/Agilent%20Direct%20Inject.pdf>

12. Takino M. Determination of the metabolites of nitrofurantoin antibacterial drugs in chicken tissue by LC-ESI-MS [Electronic resource] / M. Takino // Agilent Technologies. – 2003. – 10 p. Access mode : <http://www.chem.agilent.com/Library/applications/5988-8903EN.pdf>.

#### REFERENCES

1. Mohrhaus A.S., Gratz S.R. Identification and Determination of Carisoprodol in Tablets by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Microgram J* 2004; 2 (1/4): 36-41.

2. Lazarus Sh.A., Adamson G.E., Hammerstone J.F. et al. High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Analysis of Proanthocyanidins in Foods and Beverages. *J. Agric. Food Chem.* 1999; 47: 3693-3701.

3. He X.-g., Bernart M.W., Nolan G.S., Lin L.-ze et al. High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Mass Spectrometry Study of Ginkgolic Acid in the leaves and Fruits of the Ginkgo Tree (*Ginkgo biloba*). *J. Chromatogr. Sci* 2000; 38: 169-173.

4. Page-Sharp M., Ilett K.F., Betuelac I. et al. Simultaneous determination of primaquine and carboxyprimaquine in plasma using solid phase ex-

traction and LC-MS assay. *J. Chromatogr. B* 2012; 902: 142-146.

5. Wang R., Li X., Wan B., Chu Y. Pharmacokinetic Study of Guanfu Base G in Rats by LC-ESI-MS. *J. Chromatogr. Sci* 2014; 52: 1016-1020.

6. Varyns'kyi B.O. Allocation of mathematic planning experiment for optimization of conditions HPLC and HPLC-MS. *Farmatsevychnyy zhurnal* 2014; 5: 54-62.

7. Kaplaushenko A.G., Panasenko O.I., Knysh Ye.G. et al. Synthesis, physico-chemical and biological properties of 2-(5- $R_1$ -4- $R_2$ -1,2,4-triazoles-3-thio)-acetate acids. *Pharm. Journ* 2008; 2: 67-72.

8. Kaplaushenko A.G. Synthesis, structure and biological activity of 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thione. Abstract of thesis for doctor of pharm. sci. Kyiv, 2012. 43 p.

9. Shcherbina R.O., Panasenko O.I., Knysh Ye.G. et al. Synthesis and physicochemical properties 2-((4- $R$ -3-(morpholinomethylene)-4Н-1,2,4-triazol-5-yl)thio)-acetate acids. *Aktual'ni pytannya farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky* 2014; 3: 18-21.

10. Samelyuk Yu.G., Kaplaushenko A.G. Synthesis, physico-chemical and biological properties of 2-(5-(methoxyphenyl)-1,2,4-triazoles-3-thio)-acetic acid and their esters. *Aktual'ni pytannya farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky* 2013; 2: 125-128.

11. Haverford college. Department of Chemistry. Resources. Instruments. Analysis by Direct Injection of the Agilent LC/MS. Access mode : <http://www.haverford.edu/chem/Agilent%20Direct%20Inject.pdf>

12. Takino M. Determination of the metabolites of nitrofurantoin antibacterial drugs in chicken tissue by LC-ESI-MS, Agilent Technologies, 2003; 10 p. (application note). Access mode : <http://www.chem.agilent.com/Library/applications/5988-8903EN.pdf>.

Надійшла 27.01.2015

Рецензент  
проф. В. О. Гельмбольдт



Л. В. Попова, Т. Л. Карасьова, С. В. Власюк, В. І. Павловський,  
О. В. Онуфрієнко<sup>1</sup>, Я. Р. Кривенко, О. А. Шандра<sup>1</sup>

## ВИВЧЕННЯ НЕЙРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ АЛКІЛТІОПОХІДНИХ 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПІНУ ПОРІВНЯНО З 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПІН-2-ОНАМИ І -2-ТІОНАМИ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 577.112:159.963.23:615:24:544.138

Л. В. Попова, Т. Л. Карасева, С. В. Власюк, В. И. Павловский, О. В. Онуфриенко<sup>1</sup>, Я. Р. Кривенко, А. А. Шандра<sup>1</sup>

### ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ АЛКИЛТИОПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПИНА В СРАВНЕНИИ С 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПИН-2-ОНАМИ И -2-ТИОНАМИ

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина,

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучены фармакологические свойства новых алкилтиопроизводных в сравнении с 1,3,4-бензтриазепин-2-онами и -2-тионами. Среди изученных соединений обнаружены такие, которые имеют широкий спектр фармакологической активности, включающий седативные, анорексигенные и депримирующие свойства. Изучаемые соединения не проявляют противосудорожную активность в диапазоне доз 1–10 мг/кг. Некоторые среди исследуемых соединений снижают общую двигательную активность на 50 % по сравнению с контрольной группой животных. Изучаемые соединения проявляют как анорексигенные, так и орексигенные свойства в зависимости от их химической структуры.

**Ключевые слова:** 1,3,4-бензтриазепины, седативные, анорексигенные эффекты, противосудорожная активность.

UDC 577.112:159.963.23:615:24:544.138

L. V. Popova, T. L. Karasyova, S. V. Vlasjuk, V. I. Pavlovskyy, O. V. Onufrienko, Ya. R. Krivenko, O. A. Shandra

### THE INVESTIGATION OF NEUROTROPIC PROPERTIES OF NEW 1,3,4-BENZTRIAZEPINE ALKYLTHIO-DERIVATIVES AS COMPARED WITH 1,3,4-BENZTRIAZEPINE-2-ONES AND -2-THIONES

O. V. Bogatskyy Physico-Chemical Institute NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine,

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Introduction.** Pharmacological properties of new alkylthio-derivatives were investigated in comparison with the same in 1,3,4-benztriazepine-2-ones and -2-thiones.

The aim of the work was studying new neurotropic properties of alkylthio-derivatives 1,3,4-benztriazepine compared with 1,3,4-benztriazepine-2-thiones and -2-ones.

**Materials and methods.** The study was conducted on white outbred mice weighing 18–20 g, and rats weighing 180–220 g, which were kept under normal conditions vivarium on a standard diet. The animals of the control group were administered saline and other animals — test compound as a suspension of Tween — 80 intraperitoneally in doses of 1–10 mg/kg. General motor activity was studied with the “open field” test, anticonvulsive — by antagonizing korazol, antidepressant — with “Porsolt forced swimming” method, anorexia activity — by the method of Milanie Dezube, as a comparator it was used phenazepam 0.1 and 0.3 mg/kg.

**Results.** Among the investigated substances there were found compounds that have a wide spectrum of pharmacological activity including sedative, anorexigenic and depriming efficacy. The investigated compounds do not exhibit anticonvulsive activity in the dose ranging from 1.0 mg/kg till 10 mg/kg. Some of them reduce in half the general motor activity pertaining with the control animals. The investigated compounds revealed both anorectic and orectic properties depending on their chemical structure.

**Key words:** 1,3,4-benztriazepines, sedative and anorectic effects, anticonvulsant activity.

Відомо, що похідні 1,3,4-бензтриазепін-2-они та -2-тіони проявляють протисудомну, седативну, антидепресивну і транквілізуючу активність у дозах 5–20 мг/кг [1]. Деякі арилзаміщені 1,3,4-бензтриазепіну мають протипухлинну активність, зв'язуються з периферичними бенздіазепіновими рецептора-

ми, які виявлені у великій кількості в тканинах пухлин різних органів (легені, простата, молочна залоза, панкреатична залоза). Відомо про можливість використання анельованих 1,3,4-бензтриазепінів як потенційних засобів для лікування ревматоїдного артриту, остеопорозу та гіперкальцин-

емій [1; 2]. Показано також, що 2-аміно-5-феніл-7-хлор-1,3,4-бензтриазепін та його аналоги, що містять алкілзамінні замісники у другому положенні, викликають зниження концентрації цукру у крові [1].

Виходячи з вищевикладеного, ми поставили за мету дослідити нейротропні власти-





вості нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну порівняно з 1,3,4-бензтріазепін-2-онами та -2-тіонами.

Сполуки 1,1–2,4 одержано за допомогою описаних у літературі методів [3].

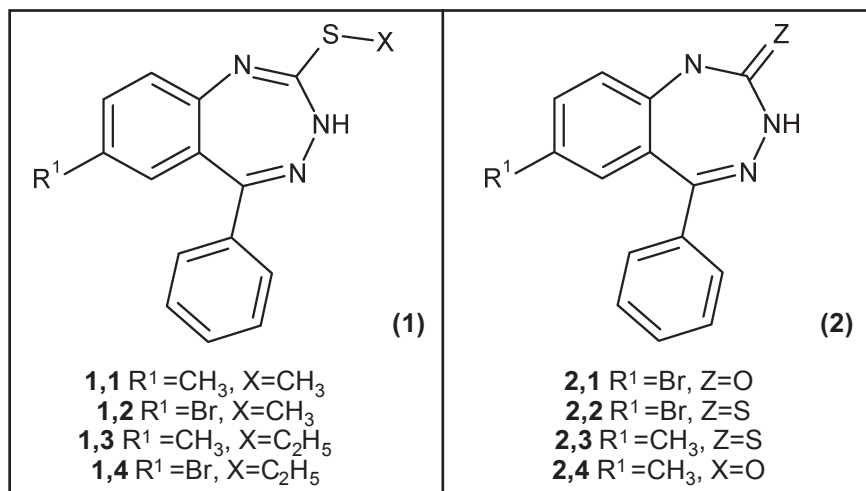
### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих безпородних мишах масою 18–20 г і щурах масою 180–220 г, яких утримували у звичайних умовах віварію на стандартному харчову раціоні. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин, а решті тваринам — досліджувані сполуки у вигляді суспензії з твіном-80 внутрішньоочеревиною дозами 1–10 мг/кг.

Загальну рухову активність (ЗРА) вивчали за тестом «відкритого поля», протисудомну — «антагонізму з коразолом», антидепресивну — за методом «форсованого плавання Порсолта», анорексигенну активність — за методом Мілані Дебузе. Як препарат порівняння використовували феназепам дозою 0,1 та 0,3 мг/кг.

### Результати дослідження та їх обговорення

Із літератури [4] відомо, що сполука 2,1 з бромом у сьомому положенні й атомом кисню у другому положенні гетероциклу знижує загальну рухову активність у «відкритому полі» (на 18 %) порівняно з контролем, що вказує на її седативний ефект. Сполука 2,4 з метильним радикалом у сьомому положенні й атомом кисню у другому положенні гетероциклу знижує у «відкритому полі» загальну рухову активність на 33 %. У сполуки 2,2 з бромом у сьомому положенні й атомом сірки у другому положенні гетероциклу седативний ефект відсутній. Більш того, вона підвищує загальну рухову активність, порівняно з контролем, що свідчить про її психостимулювальну дію. Але найсильнішим психостимулятором є сполука 2,3 з метильним радикалом у сьомому положенні й



атомом сірки у другому положенні гетероциклу, яка підвищує ЗРА на 35 % порівняно з контролем [5; 6].

Нами встановлено, що сполука 1,1 з метильними радикалами у восьмому і третьому положеннях знижує загальну рухову активність у «відкритому полі» на 35 % порівняно з контролем. А сполука 1,3 з метильним радикалом у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу, а також сполука 1,4 з атомом бром у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу також значною мірою знижують ЗРА на 53–57 % відповідно, що також, можливо, вказує на їх седативний ефект. Найбільш виражений седативний ефект проявляє сполука 1,2 з атомом бром у восьмому положенні та метильним радикалом у третьому

положенні гетероциклу, яка знижує ЗРА на 63 % (рис. 1).

Отже, проведені нами дослідження показали, що досліджувані речовини (1,1–1,4) дозою 10 мг/кг проявляють виражену седативну дію і в 1,5–2,7 рази знижують ЗРА мишей у «відкритому полі» порівняно з контролем. Слід відмітити, що сполука 1,2 має найбільш виражений седативний ефект, тимчасом як сполуки 2,2 та 2,3, навпаки, виявляють психостимулювальну дію і підвищують ЗРА в 1,2–1,3 рази відповідно (див. рис. 1).

При дослідженні протисудомної активності встановлено, що сполуки (1,1; 1,2; 1,3; 1,4 і 2,3; 2,4) дозами 1, 5 та 10 мг/кг не проявляють протисудомної активності за тестом антагонізму з коразолом, а сполуки 2,1 і 2,2 (з атомом бром у сьомому положенні) захищають тварин від судом, викликаних ко-

Загальна рухова активність, %

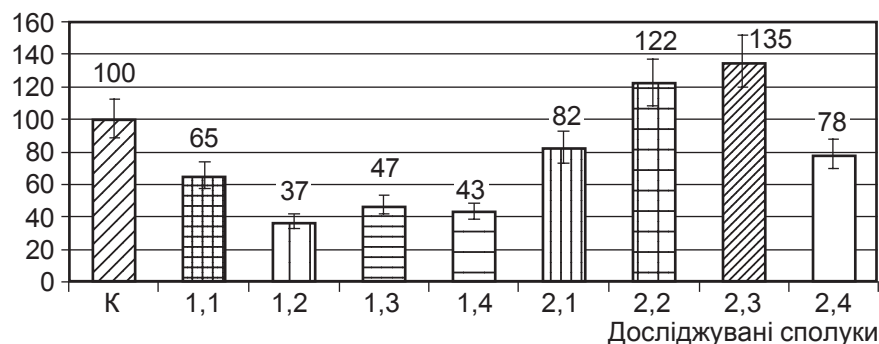


Рис. 1. Вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну, 1,3,4-бензтріазепін-2-ону та -2-тіону на рухову активність мишей за тестом «відкритого поля» порівняно з контролем. Доза 10 мг/кг: К — контроль; p>0,05 — достовірність відмінностей порівняно з контрольними тваринами



разолом ( $ED_{90}=125$  мг/кг), при цьому для сполуки 2,1  $ED_{50}=10$  мг/кг, а у сполуки 2,2  $ED_{50}=3$  мг/кг.

Останнім часом з'явилися повідомлення, що похідні 1,3,4-бензтріазепіну виявляють анорексигенну активність, тобто знижують апетит [6; 7]. Тому було доцільно вивчити вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну на апетит і вживання щурами рідкої їжі. У результаті встановлено, що серед алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну у досліджуваному ряду сполука 1,1 з метильними радикалами у восьмому і третьому положеннях проявляє найбільш виражений анорексигенний ефект і дозою 1 мг/кг на 44 %, порівняно з контролем, знижує вживання їжі щурами. Сполука 1,4 з атомом бром у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу, навпаки, має орексигенний ефект — збільшує вживання рідкої їжі на 25 % порівняно з контролем. Установлено, що феназепам дозою 0,3 мг/кг і сполука 2,2 (з атомом бром у сьомому положенні й атомом сірки у другому положенні) збільшують уживання їжі щурами в 1,7 та 1,8 рази відповідно порівняно з контролем (рис. 2).

Крім того, як уже відомо, похідне 1,3,4-бензтріазепіну — феназепам проявляє дозозалежний вплив на апетит. Так, дозою 0,1 мг/кг феназепам не впливає на апетит, а дозою 0,3 мг/кг здійснює виражений орексигенний ефект, збільшуючи вживання рідкої їжі щурами на 70 % порівняно з контролем (див. рис. 2).

З усіх вивчених нами сполук тільки сполука 2,3 (з атомом сірки у другому положенні та метильним радикалом у сьомому положенні гетероциклу) має антидепресивні властивості за методом Порсолта: час іммобілізації (пози відчаю) у мишей зменшується на 35 % порівняно з контролем. Тенденцію до зменшення тривалості пози іммобілізації у мишей має сполука 2,4 з атомом

Кількість рідкої їжі, вжитої щурами, %

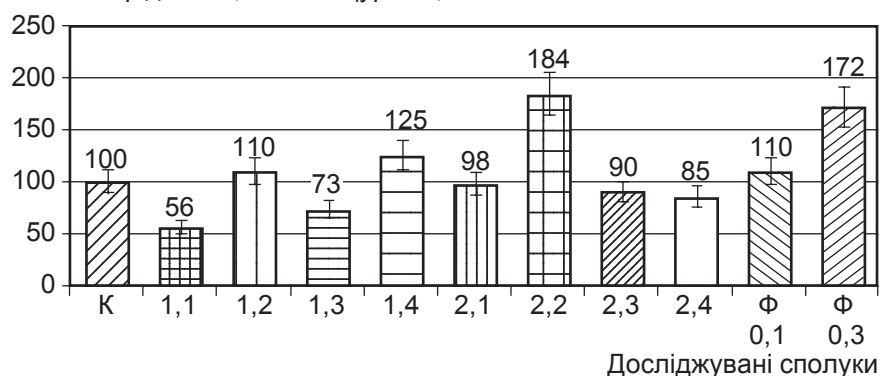


Рис. 2. Вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну (1 мг/кг), феназепаму (0,1 і 0,3 мг/кг) 1,3,4-бензтріазепін-2-ону та -2-тіону на анорексигенну активність (%) за тестом «голодування» Мілані Дебузе у дослідгах на щурах: К — контроль; Ф — феназепам;  $p>0,05$  — достовірність відмінностей порівняно з контрольними тваринами

кисню у другому положенні та метильним радикалом у сьомому положенні гетероциклу (рис. 3).

Сполуки 1,2 та 1,3 не виявляють антидепресивних властивостей, а навпаки, проявляють депресивний ефект. Сполука 1,3 (з метильним радикалом у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу) майже в 1,8 рази збільшує час іммобілізації, що притаманно похідним 1,3,4-бензтріазепіну (див. рис. 3).

Вивчення токсичності синтезованих сполук показало, що їх  $LD_{50}$  більше 400 мг/кг.

Отже, проведені нами дослідження вказують на перспективність пошуку нових речовин з вираженими седативними й анорексигенними властивостями серед алкілтіо-

похідних 1,3,4-бензтріазепіну з різними замісниками в гетероциклі.

### Висновки

1. Серед нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну виявлені сполуки, які дозою 10 мг/кг значно знижують загальну рухову активність порівняно з похідними 1,3,4-бензтріазепін-2-онами та -2-тіонами і не проявляють антидепресивної дії, яка притаманна деяким похідним 1,3,4-бензтріазепін-2-онам і -2-тіонам.

2. Установлено, що сполуки 1,1 та 1,3 знижують апетит на 44 і 27 % відповідно, тобто проявляють анорексигенний ефект, а сполуки 1,2 та 1,4 збільшують апетит, що підтверджує вплив структури алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну на їх ефект.

Тривалість іммобілізації, %

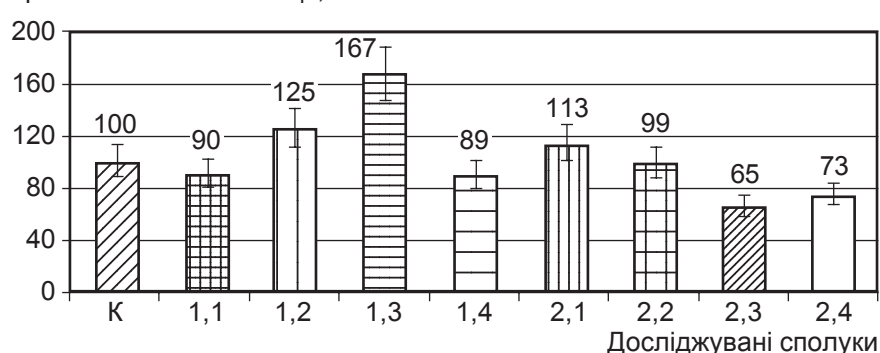


Рис. 3. Вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну (10 мг/кг) 1,3,4-бензтріазепін-2-ону та -2-тіону на антидепресивну активність за тестом Порсолта, %:  $p>0,05$  — достовірність відмінностей порівняно з контрольними тваринами



## ЛІТЕРАТУРА

1. *Morgenstern O.* Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines, part 3 / O. Morgenstern // *J. Pharm. Sci.* – 2000. – Vol. 50, N 12. – P. 871–891.

2. *Synthesis and CNS activity of 3-substituted 7-chloro-5-phenyl-1,3,4-benzotriazepin-2-ones* / H. Kohl, P. D. Dassai, A. Dohadwalla, N. de Souza // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 1974. – Vol. 63, N 6. – P. 838–841.

3. *Андронати С. А.* Структура, фармакологічні властивості та афінність до бензодіазепінових рецепторів 1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-онів та їх циклічних гомологів / С. А. Андронати, В. М. Чепелев, Т. А. Воронина // *Хіміко-фармацевтичний журнал.* – 1985. – № 5. – С. 535–539.

4. *Андронати С. А.* Механізми дії анксиолітичних, противосудорожних та снотворних засобів / С. А. Андронати, А. С. Яворський, В. М. Чепелев. – К.: Наук. думка, 1988. – 256 с.

5. *Колдобський Г. І.* 1,3,4-бензотриазепіни / Г. І. Колдобський, С. Э. Иванова // *Журнал органической хи-*

*мии.* – 1993. – Т. 31, № 11. – С. 1601–1617.

6. *Строение 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-она* / С. В. Власюк, В. И. Павловский, С. А. Андронати [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* – 2000. – № 9. – С. 1235–1250.

7. *Novel, Achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,3-benzodiazepine-based CCK(2) antagonists that display high selectivity over CCK(1) receptors* / I. M. McDonald, C. Austin, I. M. Buck [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2253–2261.

## REFERENCES

1. *Morgenstern O.* Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines, part 3. *Journal Pharm. Sci.* 2000; 50 (12): 871-891.

2. *Kohl H., Dassai P.D., Dohadwalla A., de Souza N.* Synthesis and CNS activity of 3-substituted 7-chloro-5-phenyl-1,3,4-benzotriazepin-2-ones 1974; 6 (63): 838-841.

3. *Andronati S.A., Chepelev V.M., Voronina T.A.* Structure, pharmacologic properties and affinity to benzodiazepines receptors of 1,2-dihydro-3H-1,4-

benzodiazepin-2-ones and their cyclic homologues. *Khimicheskiiy Farm. Zhurnal* 1985; 5: 535-539.

4. *Andronati S.A., Yavorskiy A.S., Chepelev V.M.* *Mechanizmy deistviya anksioliticheskikh protivosudorozhnykh i snotvornykh sredstv* [Mechanisms of action of anxiolytic, anticonvulsive and hypnotic means]. Kyiv, Naukova dumka, 1988. 256 p.

5. *Koldobskiy G.I., Ivanova S.E.* 1,3,4-benzotriazepines. *Zurnal organ. khimii* 1993; 11 (31): 1601-1617.

6. *Vlasyuk S.V., Pavlovskiy V.I., Andronati S.A. et al.* Structure of 7-brom-5-fenyl 1,2-dihydro-3H-1,3,4-benzotriazepin-2-one *Chimiya geterotsiklicheskikh soedineniy* 2000; 9: 1235-1250.

7. *McDonald I.M., Austin C., Buck I.M. et al.* Novel, Achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,3-benzodiazepine-based CCK(2) antagonists that display high selectivity over CCK(1) receptors. *J. Med. Chem.* 2006; 49: 2253-2261.

Надійшла 26.09.2014

Рецензент

проф. В. О. Гельмбольдт

УДК 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

В. А. Рибак, Л. М. Малоштан, В. В. Полторак<sup>1</sup>, А. К. Почерняев<sup>1</sup>

# ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КВАСОЛІ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У КЛІТИНАХ ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДРУГОГО ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна,

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

УДК 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

В. А. Рыбак, Л. Н. Малоштан, В. В. Полторак<sup>1</sup>, А. К. Почерняев<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ФАСОЛИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС НА МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина,

<sup>1</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Изучено влияние густого экстракта фасоли (ГЭФ) на интенсивность апоптотических процессов в клетках печени и поджелудочной железы крыс на модели сахарного диабета (СД) 2 типа на фоне ожирения. Установлено, что длительное применение метформина в лечении крыс свидетельствовало о наличии апоптотического распада ДНК и следов некроза в клетках печени и поджелудочной железы. Электрофореграммы образцов ДНК клеток печени и поджелудочной железы крыс, получавших лечение ГЭФ в течение месяца, — без проявлений апоптотического процесса. Исследуемый препарат проявил более выраженный эффект, чем препарат сравнения метформин, в отношении снижения риска преждевременной потери функции клеток подже-



лудочной железы и развития неалкогольной жировой болезни печени. Таким образом, ГЭФ является перспективным для дальнейших фармакологических исследований с целью гистоморфологического изучения влияния на состояние поджелудочной железы для коррекции осложнений СД 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет второго типа, ожирение, апоптоз, метформин, густой экстракт фасоли.

UDC 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

V. A. Rybak, L. M. Maloshtan, V. V. Poltorak<sup>1</sup>, A. K. Pochernyaev<sup>1</sup>

## THE INFLUENCE OF THE THICK BEAN EXTRACT ON THE INTENSITY OF APOPTOTIC PROCESSES IN THE CELLS OF THE LIVER AND PANCREAS OF RATS ON THE MODEL OF DIABETES TYPE 2 AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY

*The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine,*

<sup>1</sup> *SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems NAMS of Ukraine", Kharkov, Ukraine*

The programmable cell death (apoptosis) is a component of both the normal development of the body and a number of pathological conditions, such as myocardial infarction, stroke, septic shock, neurodegenerative diseases, diabetes mellitus (DM) and obesity.

**The purpose of the study.** The study of the influence of the thick bean extract (TBE) on the intensity of apoptotic processes in the cells of the liver and pancreas of rats on a model of diabetes mellitus type 2 against the background of obesity.

**Materials and methods.** Modeling diabetes type 2 in the mature males six-month-Wistar rats (n=21) has been carried out by introducing a low dose of streptozotocin (30 mg/kg intraperitoneally) in the 90-day keeping the animals on the combined diet. Metformin has been administrated orally at a dose of 50 mg/kg and TBE — 40 mg/kg for 30 days starting from day 95th of the experiment. The identification of apoptotic cells with DNA samples of liver and pancreas has been carried out using the method of electrophoresis in 1% agarose gel electrophoresis using a marker of apoptosis 1kb DNA SibEnzyme.

**Results and discussion.** In the liver samples from the animals of the group "Diabetes + metformin", we have seen less pronounced intensity of apoptotic DNA decay, but with the presence of the traces of necrosis in individual samples. In the group of animals "Diabetes + TBE" the electrophoretogram of hepatocyte DNA samples have shown almost no significant manifestations of apoptosis, which may indicate a complex restoration of metabolic processes in the liver. We have noted the presence of apoptotic DNA decay and traces of necrosis that are characterized by poor functional condition of the exocrine pancreas in three of the six DNA samples from homogenates of the rat pancreas of the group "Diabetes + Metformin". We have observed the traces of necrosis without evidence of the apoptotic process, that are at the level of the animal group "The intact control", in two of the seven DNA studied samples of the rat pancreas of the group "Diabetes + TBE".

**Conclusions.** A prolonged use of metformin in the rats treatment has indicated the presence of apoptotic DNA decay and the trace of necrosis in the liver and pancreas. Electrophoretogram of the DNA samples of the liver and pancreas cells of the rats treated with the TBE for a month — are without the evidence of the apoptotic process. The TBE has shown a more pronounced effect than metformin in reducing the risk of premature loss of pancreatic cell function and the development of non-alcoholic fatty liver disease. The TBE is promising for the further pharmacological studies with the purpose of the histomorphological study the effect on the state of the pancreas to correct complications of DM type 2.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, obesity, apoptosis, metformin, the thick bean extract.

### Вступ

Програмована загибель клітин (апоптоз) — це компонент як нормального розвитку організму, так і низки патологічних станів [1]. Специфічними морфологічними змінами, характерними для процесу апоптозу, є зморщування клітин, гіперконденсація хроматину, розщеплення хромосом на нуклеосомальні фрагменти, інтенсивне утворення мембранних пухирців без порушення цілісності плазматичної мембрани та формування апоптотичних тілець, оточених мембранною везикулою зі щільно упакованими клітинними органелами. Апоптотичні тілця поглинаються шляхом фагоцитозу сусідніми клітинами, що є імунологічно інертним процесом на відміну від некрозу, який супроводжується вираженою запальною реакцією. Коли апоптотична активність перевищує фізіологічний ліміт, вона сприяє розвитку патології, що характеризується втратою клітин і порушенням органної функції [2].

Сьогодні апоптоз інтенсивно досліджується в багатьох науково-медичних центрах завдяки

його базисній ролі в процесах зростання, розвитку, диференціювання тканин, підтримки тканинного гомеостазу та функціонування імунної системи, а також клітинної альтерації, ініціації та розвитку захворювань [1]. Апоптоз — один з фундаментальних механізмів, що захищає від раку й автоімунних захворювань. Тим же часом цей процес супроводжує інфаркт міокарда, інсульт, септичний шок, нейродегенеративні захворювання, цукровий діабет (ЦД) і ожиріння. Доведено, що надмірна маса тіла призводить до ендокринних порушень: підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гіперінсулінемії й інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, гіперкортизолемії тощо. Ожиріння модулює метаболічні ефекти: підвищує рівні вільних жирних кислот у сироватці крові, продукцію кінцевих продуктів глікозилування, рівень холестеролу, змінює склад і вміст ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької щільності; активує гемостатичні (підвищення осідання еритроцитів, концентрації фібриногену в плазмі) і гематологічні (еритроцитоз) реакції.



Визначена пряма участь печінки в алогенній імунній відповіді *in vivo*. У популяції лімфоцитів печінки знаходять збільшення частки функціональних цитотоксичних клітин, здатних набагато активніше, ніж лімфоцити селезінки, атакувати алогенні клітини-мішені. Також розглядають печінку як місце міграції та загибелі за механізмом апоптозу активованих антигеном лімфоцитів. У будь-якому разі, печінка прямо або побічно бере участь у загальній відповіді організму-«хазяїна» на антигенну дію. Це потребує певних енерговитрат і збільшення енергопродукції на залучення до адаптаційного процесу мітохондрій печінки.

Велика кількість агентів здатна індукувати апоптоз. У неушкодженій печінці апоптоз переважно спостерігається в ацинарній зоні. Апоптоз виявляють у процесі різних ушкоджень печінки, але його регуляція не повністю з'ясована. Процес апоптозу є досить швидким феноменом, наприклад, у печінці щурів його розвиток становить 3 год. Т-лімфоцитарна і лімфоцитарна цитотоксичність натуральних кілерів часто реалізуються через ініціацію апоптозу. Слід відзначити, що на відміну від некрозу, при апоптозі в гепатоцитах підвищується синтез РНК і відповідних білків, необхідних для забезпечення процесу програмованої загибелі клітини. Крім того, розвиток апоптозу в гепатоцитах супроводжується змінами у діяльності внутрішньоклітинних сигнальних систем типу цАМФ і протеїнкінази 3 [1].

Одним з важливих проапоптотичних індукторів є вільні радикали, кількість яких за умов ЦД 2 типу значно зростає внаслідок хронічної гіперглікемії, гіперліпідемії та пов'язаних з цим порушень у роботі мітохондрій (мітохондріальна дисфункція) [3].

**Мета** дослідження — вивчити вплив густого екстракту квасолі (ГЕК) на інтенсивність апоптотичних процесів у клітинах печінки та підшлункової залози щурів на моделі ЦД 2 типу на тлі ожиріння.

Дана робота є фрагментом НДР «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956).

### Матеріали та методи дослідження

Моделювання ЦД 2 типу у статевозрілих шестимісячних самців-щурів популяції Вістар (n=21) проводили шляхом уведення низької дози стрептозоточину (30 мг/кг внутрішньоочередово, на цитратному буфері рН=4,5) після 90-добового утримання тварин на комбінованій дієті, що являє собою поєднання високожирового раціону харчування (дієта з надмірним вмістом насичених жирів: білки — 20,0 %, жири — 60,0 %, вуглеводи — 20,0 % від загального калоражу) та

надмірного споживання вуглеводів (вільний доступ до розчину фруктози в концентрації 200 г/л) [4; 5], з природною зміною режиму освітлення, температури та вологості повітря — за стандартами віварію. Контрольна група тварин відповідної статі та віку (n=9) споживала стандартне харчування (білки — 15,0 %, жири — 5,0 %, вуглеводи — 80,0 % від загального калоражу), мала вільний доступ до води й утримувалася в аналогічних умовах.

Вводили ГЕК перорально дозою 40 мг/кг за допомогою зонда, щодня протягом 30 діб, починаючи з 95-ї доби експерименту. Як препарат порівняння використовували метформін (ВАТ «Фармак», Україна) у вигляді водної суспензії з Твіном-80 дозою 50 мг/кг маси тіла за аналогічною схемою. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо — 3–5 % водну емульсію Твіну-80.

Ідентифікацію апоптозу у зразках ДНК клітин печінки та підшлункової залози проводили у дублях за допомогою методу електрофорезу в 1 % агарозному гелі [6] з використанням маркера апоптозу 1kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів). На електрофореграмах апоптотична фрагментація ДНК виявляється у вигляді «драбинки» з фрагментів ДНК різної довжини. Некроз клітин зумовлював «розмазаний» характер зони міграції ДНК. Смуга свічення інтактною ДНК знаходилася в районі старту.

Експериментальні дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [7].

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримана з печінки щурів групи «Інтактний контроль» ДНК була деградована на рівні 10 000–5000 пар нуклеотидів і вище, що за розміром близько до довжини ДНК у петлях хромосом і є нормальним (рис. 1, 2).

Оцінка ступеня апоптотичної загибелі клітин печінки щурів із ЦД 2 типу на тлі ожиріння довела, що дана експериментальна модель, яка супроводжувалася суттєвим зростанням базальної глікемії, наявністю інсулінорезистентності й оксидативного стресу (дані не наведені), викликала значне посилення інтенсивності апоптозу гепатоцитів. Так, у зразках печінки щурів групи «Діабет + плацебо» спостерігалось розщеплення ДНК на фрагменти до 500–250 пар нуклеотидів, що свідчить про виражений апоптотичний процес (див. рис. 1, 2), оскільки саме розміри фрагментів ДНК, які можна зафіксувати на електрофореграмах, віддзеркалюють сту-



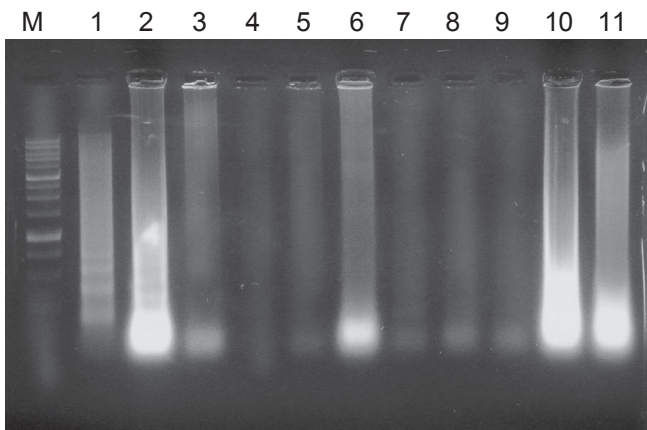


Рис. 1. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин печінки щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1, 2 — «Діабет + плацебо»; 3–6 — «Діабет + ГЕК»; 7–9 — «Інтактний контроль»; 10, 11 — «Діабет + метформін»

пінь загибелі клітин шляхом апоптозу (що менші фрагменти, то інтенсивніший апоптоз). Крім того, відмічалось й некротичне ураження тканини, можливо, пов'язане з її жировим переродженням і розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки [8; 9].

У зразках печінки тварин групи «Діабет + метформін» відмічена менш виразна інтенсивність апоптотичного розпаду ДНК (фрагменти розміром до 750 пар нуклеотидів) з наявністю слідів некрозу лише в поодиноких зразках (див. рис. 1). Тим же часом у тварин групи «Діабет + ГЕК» електрофореграми зразків ДНК гепатоцитів демонструють прояви апоптозу на межі чутливості методу та близько до виявленого у групі інтактного контролю (див. рис. 1, 2), що може свідчити про комплексне відновлення метаболічних процесів у печінці та збігається з отриманими результатами біохімічних досліджень щодо наявності низьких рівнів про- й антиапоптотичних метаболітів як у гомогенатах печінки, так і у сироватці крові тварин — показники глікемії, дисліпідемії, ліпопероксидації й антиоксидантного захисту.

Відомо, що розвиток ЦД 2 типу пов'язаний з наявністю неналежної кількості функціонуючих панкреатичних  $\beta$ -клітин (~65 % дефіцит за маніфестації ЦД 2 типу [10]), причиною чого є інсулінорезистентність, а саме асоційовані з нею глюко- та ліпотоксичність [11; 12]. Нині загальноновизнано, що головним механізмом втрати маси панкреатичних  $\beta$ -клітин за ЦД є посилений апоптоз [13–15].

Крім того, слід зазначити, що за умов ожиріння зростає напруження у роботі екзокринної частини підшлункової залози, некроз клітин якої викликає місцевий запальний процес, а локальне підвищення рівнів прозапальних цитокінів,

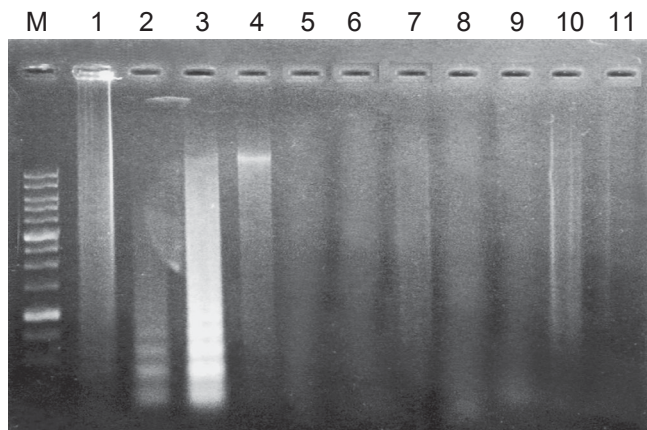


Рис. 2. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин печінки щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1–4 — «Діабет + плацебо»; 5–7 — «Діабет + ГЕК»; 8, 9 — «Інтактний контроль»; 10, 11 — «Діабет + метформін»

у свою чергу, ініціює апоптотичні процеси в ендокринних панкреатичних клітинах [16–18].

У досліджених зразках ДНК із гомогенатів тіла підшлункової залози щурів групи «Діабет + плацебо» спостерігалися виражені прояви апоптотичного та некротичного процесів, що свідчить про наявність дисфункції як екзокринної, так і ендокринної частини залози (рис. 3, 4).

У трьох із шести зразків ДНК із гомогенатів підшлункової залози щурів групи «Діабет + метформін» було відзначено наявність апоптотичного розпаду ДНК і сліди некрозу (див. рис. 3, 4), що більшою мірою характеризує незадовільний функціональний стан екзокринної частини підшлункової залози, а також може бути пов'язано з деяким токсичним впливом препарату порівняння метформіну. Це підтверджують і

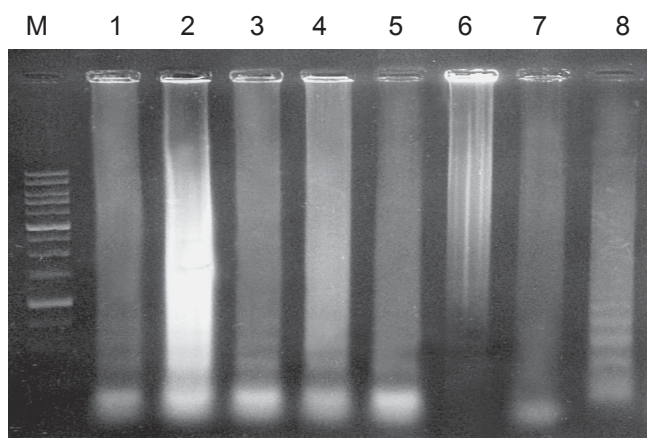
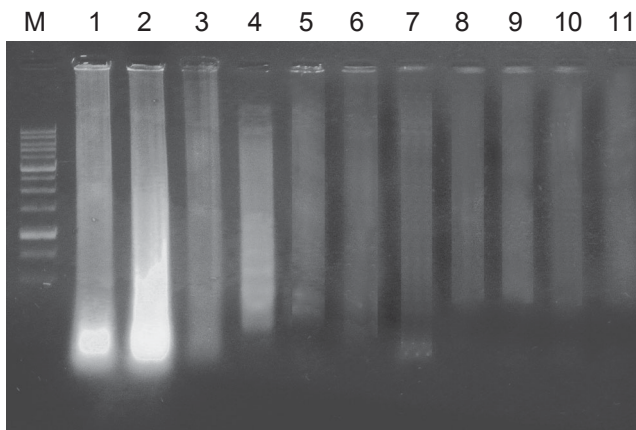


Рис. 3. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин підшлункової залози щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1–4 — «Діабет + плацебо»; 5–8 — «Діабет + метформін»



**Рис. 4.** Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин підшлункової залози щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1, 2 — «Діабет + плацебо»; 3, 4 — «Діабет + метформін»; 5–7 — «Діабет + ГЕК»; 8–11 — «Інтактний контроль»

результати електрофорезу зразків ДНК гомогенатів печінки тварин групи «Діабет + метформін» (див. рис. 1, 2).

Тільки у двох із семи досліджених зразків ДНК підшлункової залози щурів групи «Діабет + ГЕК» спостерігалися сліди некрозу без фіксованих проявів апоптотичного процесу, що знаходиться на рівні показників тварин групи «Інтактний контроль» (див. рис. 4; рис. 5) і свідчить про наявність у ГЕК виразного ефекту підтримання виживання клітин підшлункової залози (як ендокринної, так і екзокринної частин) за умов дисбалансу вуглеводного та ліпідного обмінів.

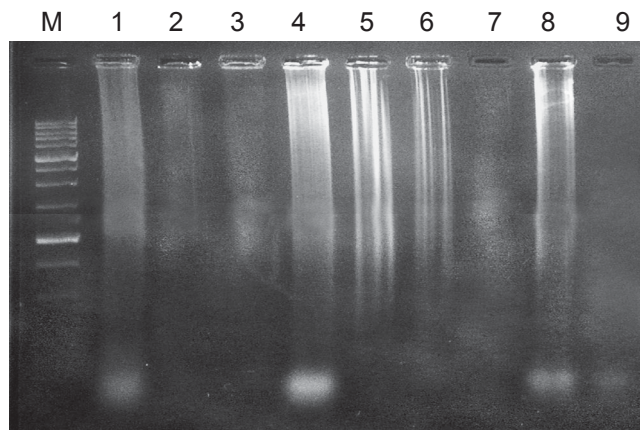
Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у ГЕК властивостей збереження виживаності клітин печінки та підшлункової залози за умов тривалого застосування при лікуванні тварин з експериментальним ЦД 2 типу на тлі ожиріння.

### Висновки

1. Електрофореграми зразків ДНК клітин печінки та підшлункової залози щурів з експериментальним ЦД 2 типу на тлі ожиріння, які отримували ГЕК у лікуванні протягом місяця, продемонстрували суттєво нижчі прояви апоптотичного процесу, ніж у щурів, які отримували препарат порівняння метформін, що може бути пов'язано з більшою токсичністю останнього.

2. Більш виразний ефект, ніж препарат порівняння метформін, проявив ГЕК щодо зниження ризику передчасної втрати функції клітин підшлункової залози та розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

3. Густий екстракт квасолі є перспективним для подальших фармакологічних досліджень, у тому числі, із залученням гістоморфологічних методів вивчення його впливу на стан підшлун-



**Рис. 5.** Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин підшлункової залози щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1–5 — «Інтактний контроль»; 6–9 — «Діабет + ГЕК»

кової залози, з метою створення фітопрепаратів — таблеток «Гліфасонорм» і капсул «Гліфасолін» для корекції ЦД 2 типу і його ускладнень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Лушников Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. — М. : Медицина, 2001. — 189 с.
2. Guimaraes C. A. Programmed cell deaths. Apoptosis and alternative deathstyles / C. A. Guimaraes, R. Linden // *Europ. J. Biochem.* — 2004. — Vol. 271. — P. 1638–1650.
3. Martin S. D. The role of mitochondria in the aetiology of insulin resistance and type 2 diabetes / S. D. Martin, S. L. McGee // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2014. — Vol. 1840, N 4. — P. 1303–1312.
4. Jurgonski A. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate / A. Jurgonski, J. Juskiwicz, Z. Zdunczyk // *Nutrients.* — 2014. — Vol. 6, N 2. — P. 616–626.
5. *Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes* / D. C. Damasceno, A. O. Netto, I. L. Lessi [et al.] // *BioMed. Research International.* — 2014. — Vol. 2014. — 11 p.
6. Соколов Б. П. Выделение высокомолекулярной эукариотической ДНК с использованием ацетата калия / Б. П. Соколов, В. В. Джемелинский // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* — 1989. — № 6. — С. 45–46.
7. *Загальні етичні принципи експериментів на тваринах* // *Ендокринологія.* — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
8. *Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: Lessons from type 2 diabetic liver* / T. Takamura, H. Misu, T. Ota, S. Kaneko // *Endocrine Journal.* — 2012. — Vol. 59, N 9. — P. 745–763.
9. *Dumas M.-E. Metabolic phenotyping and systems biology approaches to understanding metabolic syndrome and fatty liver disease* / M.-E. Dumas, J. Kinross, J. K. Nicholson // *Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 46. — P. 46–62.
10. *Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes* / Y. Saisho // *World J. Diabetes.* — 2015. — Vol. 6, N 1. — P. 109–124.
11.  *$\beta$ -cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much of too few?* / S. Costes, R. Langen, T. Gurlo [et al.] // *Diabetes.* — 2013. — Vol. 62, N 2. — P. 327–335.



12. Sharma R. B. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? / R. B. Sharma, L. C. Alonso // *Curr. Diab. Rep.* – 2014. – Vol. 14, N 6. – P. 492.

13. Cernea S. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications / S. Cernea, M. Dobreanu // *Biochem. Med. (Zagreb)*. – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 266–280.

14. Quan W. Role of pancreatic  $\beta$ -cell death and inflammation in diabetes / W. Quan, E. K. Jo, M. S. Lee // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 141–151.

15. Lee S. C. Apoptosis in the pathophysiology of diabetes mellitus / S. C. Lee, S. Pervaiz // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 497–504.

16. Agrawal N. K. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options / N. K. Agrawal, S. Kant // *World J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 5, N 5. – P. 697–710.

17. Montane J. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes / J. Montane, L. Cadavez, A. Novials // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 25–34.

18. Kitamura T. The role of FOXO1 in  $\beta$ -cell failure and type 2 diabetes mellitus / *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, N 10. – P. 615–623.

#### REFERENCES

1. Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. *Zagybel' klityny (apoptoz)* [Cell death (apoptosis)] Moscow, Meditsina, 2001. 189 p.

2. Guimaraes C.A., Linden R. Programmed cell deaths. Apoptosis and alternative deathstyles. *European journal of biochemistry* 2004; 271: 1638-1650.

3. Martin S.D., McGee S.L. The role of mitochondria in the aetiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1840 (4): 1303-1312.

4. Jurgonski A., Juskiewicz J., Zdunczyk Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients* 2014; 6, 2: 616-626.

5. Damasceno D.C., Netto A.O., Iessi I.L. et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed. Research International* 2014; 1-11.

6. Sokolov B.P., Dzhemelinskiy V.V. The selection of eukaryotic DNA using potassium acetate. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* 1989; 6: 45-46.

7. General ethical principles of animal experimentation. *Endokrinologiya* 2003; 8, 1: 142-145.

8. Takamura T., Misu H., Ota T., Kaneko S. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: Lessons from type 2 diabetic liver. *Endocrine Journal* 2012; 59 (9): 745-763.

9. Dumas M.-E., Kinross J., Nicholson J.K. Metabolic phenotyping and systems biology approaches to understanding metabolic syndrome and fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 46: 46-62.

10. Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J. Diabetes* 2015; 6 (1): 109-124.

11. Costes S., Langen R., Gurlo T., Matveyenko A.V., Butler P.C.  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much of too few? *Diabetes* 2013; 62 (2): 327-335.

12. Sharma R.B., Alonso L.C. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr. Diab. Rep.* 2014; 14 (6): 492.

13. Cernea S., Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2013; 23 (3): 266-280.

14. Quan W., Jo E.K., Lee M.S. Role of pancreatic  $\beta$ -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15 (Suppl. 3): 141-151.

15. Lee S.C., Pervaiz S. Apoptosis in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2007; 39: 497-504.

16. Agrawal N.K., Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J. Diabetes* 2014; 5 (5): 697-710.

17. Montane J., Cadavez L., Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014; 7: 25-34.

18. Kitamura T. The role of FOXO1 in  $\beta$ -cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9 (10): 615-623.

Надійшла 5.02.2015

Рецензент проф. В. І. Величко







УДК 616.12-008.331.1-008.9-085:616.13/.14-072

В. А. Капустник, В. М. Погорелов, Б. О. Шелест,  
Ю. О. Ковальова, О. М. Шелест

## СТАН СУДИН І МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-008.331.1-008.9-085:616.13/.14-072

В. А. Капустник, В. Н. Погорелов, Б. А. Шелест, Ю. А. Ковалева, А. Н. Шелест  
СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

Определены влияние рамиприла при лечении больных эссенциальной артериальной гипертензией на эндотелиальные и метаболические факторы и возможности их взаимосвязи.

В исследование включено 43 больных артериальной гипертензией с факторами риска, получавших лечение ингибитором АПФ рамиприлом. Через 3 мес. терапии отмечалось значительное снижение систолического артериального давления до (148,5±6,4) мм рт. ст. и диастолического артериального давления до (95,2±3,7) мм рт. ст. Целевые уровни последнего были достигнуты у 20 (46 %) больных. Наблюдалась тенденция к уменьшению средних значений индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в венозной крови. Отмечено значительные улучшения реакции сосудов на эндотелийзависимый стимул.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, ожирение, эндотелий, рамиприл.

UDC 616.12-008.331.1-008.9-085:616.13/.14-072

V. A. Kapustnik, V. M. Pogorelov, B. O. Shelest, Yu. O. Koval'ova, O. M. Shelest  
CONDITION OF VESSELS AND METABOLIC MARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS UNDER  
THE TREATMENT

*The Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine*

**Background.** Different antihypertensive drugs unequally influence on endothelial function and metabolic disorders. Among the various groups of drugs which are used to lower blood pressure, inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) are presupposed as the most appropriate.

**The purpose** of this study was to estimate the influence of ramipril on endothelial and metabolic factors in patients with essential hypertension and to determine their relationships.

**Methods.** 43 patients with arterial hypertension and risk factors were enrolled to the study. They received treatment with the ACE inhibitor — ramipril in dose of 5–10 mg for 12 weeks. The next factors were determined in the study: body mass index, waist and hips, lipid profile and blood glucose, blood flow-dependent dilation of the brachial artery by ultrasound Doppler. It was done at the beginning and at the end of the study.

**Results.** Significant decreasing in both the systolic blood pressure to (148.5±6.4) mm Hg, and diastolic blood pressure to (95.2±3.7) mm Hg after 3 months of the treatment was marked. Target levels of diastolic blood pressure were reached in 20 (46%) patients. The trend in direction to decreasing of the mean values of body mass index, waist circumference, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in the venous blood was noticed. Changes of the HDL level were absent.

**Conclusions.** Significant improvement of endothelium-dependent vascular response to a stimulus was mentioned, and it was manifested by increased endothelium-dependent vasodilation. Ramipril restores the impaired endothelial function in patients with hypertension, and its effect was implemented within short treatment duration.

**Key words:** hypertension, blood pressure, obesity, endothelium, ramipril.

Одним з основних незалежних факторів ризику (ФР) ішемічної хвороби серця (ІХС) залишається підвищення артеріального тиску (АТ). Приєднан-

ня до артеріальної гіпертензії (АГ) інших незалежних ФР, таких як спадковість, порушення ліпідного і вуглеводного обмінів, ожиріння, паління, малору-

хомий спосіб життя тощо [9], у багато разів підвищує ризик розвитку ІХС.

При лікуванні хворих на АГ лікар має справу не з одним



ФР — підвищеним АТ, а з комплексом ФР, які потенціюють один одного, у розвитку ІХС. Універсальний прояв такого впливу ФР на судинну стінку — розвиток дисфункції ендотелію [8], що є незалежним предиктором подальших серцево-судинних ускладнень.

Покращання прогнозу у хворих — це основна мета лікування, яка досягається за рахунок не тільки зниження АТ, але й корекції ФР, уповільнення прогресування ураження органів-мішеней та лікування поєднаних клінічних станів [10], про що наголошується в останніх європейських рекомендаціях із лікування АГ.

Різні антигіпертензивні препарати по-різному впливають на функцію ендотелію і метаболічні порушення [1; 13]. Серед різних груп препаратів, які використовуються для зниження АТ, найбільш привабливими є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Дані літератури свідчать про їх нейтральність щодо ліпідів крові, позитивний вплив на чутливість тканини до інсуліну, ризик розвитку цукрового діабету 2 типу [4] і здатність відновлювати порушену функцію ендотелію.

Раміприл є інгібітором АПФ, судинні ефекти якого найбільш вивчені. У клінічних і експериментальних дослідженнях продемонстровані позитивні ендотеліальні, антиатерогенні ефекти цього препарату, його здатність активувати неоваскулогенез [11].

**Мета** даного дослідження — визначення впливу раміприлу при лікуванні хворих на есенціальну АГ на стан судин і метаболічні чинники та виявлення можливого їх взаємозв'язку.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 43 хворих на есенціальну АГ II стадії з підвищенням АТ 1–2-го ступеня віком 42–72 роки (18 чоловіків і 25 жінок). У до-

слідження не включали хворих із клінічними, лабораторними й інструментальними проявами симптоматичної АГ, ревматичних захворювань, систолічною дисфункцією лівого шлуночка серця, сімейними формами порушень ліпідного обміну, цукровим діабетом в анамнезі або рівнем глюкози у венозній крові натще 7,0 ммоль/л і більше, із супровідними захворюваннями, які прямо чи опосередковано впливають на показники судинного ендотелію або потребують постійної медикаментозної терапії.

Після первинного обстеження хворих призначали раміприл (фірма “КРКА”, Словенія) дозою 5 мг один раз на добу терміном 3 міс. Проміжний контроль АТ проводили через 4, 8 і 12 тиж. терапії. За необхідності дозу раміприлу підвищували до 10 мг на добу. Окрім проведення гіпотензивної терапії, хворим давали стандартні рекомендації щодо зміни способу життя (гіпокалорійна дієта, підвищення фізичної активності тощо).

На початку та через 3 міс. терапії контролювали антропометричні показники (індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ)); рівень АТ, ліпідний спектр і глюкозу у венозній крові натще; вазодилатацію плечової артерії (ендотелійзалежну вазодилатацію — ЕЗВД), яка залежить від потоку крові, за допомогою ультразвуку високої чутливості (на ультразвуковому апараті “Philips HD11XE”, США) за методикою D. S. Celermajer et al. (1992) [12].

Статистичну обробку даних проводили за програмою Statistica 6. Дані представлені як середні значення  $\pm$  стандартне відхилення. Наявність взаємозв'язку між окремими чинниками оцінювали за допомогою кореляційного показника Пірсона. Достовірність розбіжностей середніх величин показників на фоні терапії оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для поєднаних ви-

бірок. У всіх випадках аналіз критичного рівня значущості нульової статистичної гіпотези (p) приймали таким, що дорівнює 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Експериментальні та клінічні дослідження останніх років підтверджують теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію [3]. Окрім механорецепторної та бар'єрної функцій, ендотелій відіграє основну роль у підтриманні гомеостазу, що реалізується за допомогою регуляції рівноважного стану протилежних процесів: тонуусу судин, анатомічної їх будови, гомеостазу, місцевого запалення. Ендотелій є активним метаболічним посередником між кров'ю та екстраваскулярними тканинами, бере участь не тільки в адаптативній регуляції коронарного кровообігу відповідно до потреби міокарда в кисні, а й у продукції різних факторів [2].

За цих умов порушення кожного із цих чинників асоціюється з прогресуванням ІХС і виникненням ускладнень. Дисфункція ендотелію відіграє важливу роль у виникненні тромбозу, неоангіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинній активації тромбоцитів і лейкоцитів. Перш за все при цьому розвивається дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів — з другого, що закономірно, супроводжується підвищенням тонуусу судинної стінки, прискоренням агрегації тромбоцитів і процесів пристінкового тромбоутворення. При цьому механізм їх реалізації до кінця не зрозумілий [3; 14].

З наведених даних (табл. 1) видно, що, окрім підвищення



**Зміни показників факторів ризику  
артеріальної гіпертензії під впливом терапії раміприлом**

Показник	Значення	$\Delta$	p
САТ, мм рт. ст.	162,6±7,3	-14	< 0,05
ДАТ, мм рт. ст.	98,7±4,2	-3,5	> 0,10
ЗХС, ммоль/л	6,2±2,0	-0,2	0,15
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,1±1,4	-0,2	0,30
ТГ, ммоль/л	1,5±0,8	-0,2	0,15
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,3±0,1		0,96
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3±4,2	-0,3	0,08
ОТ, см	93,5±2,4	-1,3	0,16
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,3	-0,4	0,11
ЕЗДВ, %	4,8±1,5	-0,2	0,17

Примітка.  $\Delta$  — різниця змін.

артеріального тиску, хворі, які включені до дослідження, мали значні зміни показників інших ФР. Так, надмірна маса тіла або ожиріння виявлені у 34 (81 %) хворих, у 26 (76 %) визначався абдомінальний тип розподілу підшкірно-жирової тканини. Гіперхолестеринемію виявлено у 21 (84 %) хворого, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) — у 16 (38 %), гіпертригліцеридемію — у 18 (44 %) хворих, гіперглікемію натще — у 11 (26 %). Ендотеліозалежну вазодилатацію плечової артерії було значно знижено порівняно з нормальними значеннями цього показника [7].

При проведенні кореляційного аналізу виявлені помірні й середньої сили негативні асоціації вазомоторної функції ендотелію з рівнем систолічного АТ ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ), а також з метаболічними показниками ОТ ( $r=-0,47$ ,  $p<0,01$ ), ІМТ ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ), тригліцеридів — ТГ ( $r=-0,36$ ,  $p<0,07$ ) і глюкози у венозній крові ( $r=-0,51$ ,  $p<0,01$ ).

Протокол дослідження виконали всі хворі, включені до обстеження. Через 4 і 8 тиж. терапії знадобилося підвищення дози раміприлу до 10 мг у 14 хворих. Суттєвих побічних ефектів не відмічено. У 3 хворих спостерігали сухий кашель,

який не потребував відміни препарату. Через 3 міс. терапії відзначалося значне зниження як систолічного АТ (САТ) до (148,5±6,4) мм рт. ст., так і діастолічного АТ (ДАТ) до (95,2±3,7) мм рт. ст. Цільові рівні АТ були досягнуті у 20 (46 %) хворих.

Як видно з табл. 1, до кінця дослідження відмічалася тенденція до зменшення середніх значень ІМТ, ОТ, загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та ТГ у венозній крові. Зміни рівня ХС ЛПВЩ були відсутні. Відмічено значне покращання реакції судин на ендотеліозалежний стимул, що проявлялося підвищенням ЕЗДВ.

За даними кореляційного аналізу, не виявлено зв'язків між динамікою ЕЗДВ і зниженням АТ ( $r=-0,16$ ,  $p=0,44$  і  $r=-0,13$ ,  $p=0,43$  для САТ і ДАТ відповідно), а також зі змінами антропометричних і ліпідних чинників ( $r=0,08$ ,  $p=0,83$ ;  $r=0,12$ ,  $p=0,34$ ;  $r=0,17$ ,  $p=0,27$ ;  $r=0,18$ ,  $p=0,24$ ;  $r=0,19$ ,  $p=0,33$ ; і  $r=-0,06$ ,  $p=0,68$  для ІМТ, ОТ, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ і ТГ відповідно). Проте відмічена значна зворотна кореляція між змінами рівня глюкози у крові та вазомоторною функцією ендотелію ( $r=-0,38$ ,  $p<0,09$ ).

Для ступеня змін ОТ не виявлено статистично значної ко-

реляції ні з динамікою АТ або ліпідних показників, ні зі змінами рівня крові глюкози в крові на фоні терапії ( $p>0,1$  для всіх показників). У свою чергу, зміни САТ, ЗХС і ХС ЛПНЩ мали значущий прямий зв'язок із динамікою ІМТ за період спостереження ( $r=0,34$ ,  $p<0,07$ ;  $r=0,37$ ,  $p<0,07$  і  $r=0,39$ ,  $p<0,08$  відповідно). Значущих кореляцій з іншими параметрами метаболізму не виявлено.

Додаткові метаболічні ФР при есенціальній АГ мають високу розповсюдженість, що підтвердили дані дослідження, тому важливого значення набуває комплексний підхід до діагностики та лікування таких хворих.

Значно зниженою в обстежених хворих виявилася вазодилатація артерій. Порушена вазомоторна функція при есенціальній АГ пов'язана не тільки з підвищеним АТ, а певною мірою із наявністю додаткових метаболічних ФР: порушеннями ліпідного і вуглеводного обмінів та з абдомінальним ожирінням (на відміну від даних інших досліджень).

Позитивними у нашому дослідженні були використання монотерапії раміприлом, що дозволило зрозуміти вплив його на метаболічні чинники при АГ, а також зміна способу життя, що, безсумнівно, проявляється динамікою антропометричних даних, таких як ІМТ, ОТ, і може впливати на рівень АТ, функцію ендотелію і ФР.

Загалом, частка осіб, які досягли цільових рівнів АТ, була досить значною як для монотерапії, тобто раміприлу проявив достатню гіпотензивну активність.

Значне покращання вазомоторної функції ендотелію відмічено через 3 міс. лікування, що збігається з даними інших досліджень щодо використання раміприлу, у яких виявлялися його позитивні ендотеліальні ефекти [5].

Відмічалася значне зниження рівня ТГ і глюкози в крові,



показників, які характеризують синдром інсулінорезистентності або метаболічний синдром, окрім динаміки судинних факторів. Цей факт міг би пояснити дані, які наводяться в літературі, про наявність у ІАПФ властивості підвищувати чутливість тканин до інсуліну, що, мабуть, і проявилось змінами ФР.

Тенденція до зниження середніх значень ІМТ і ОТ була найбільш імовірним наслідком дотримання хворими рекомендацій щодо зміни способу життя. Позитивні зміни між зниженням маси тіла, рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ, пов'язані зі змінами глюкози і ТГ, не були статистично значущими, що побічно підтверджує безпосередній вплив терапії раміприлом на генез позитивних змін ФР.

Ефект раміприлу на ендотелій, що підтверджено кореляційним аналізом, не залежав ні від ступеня зниження АТ (тобто від зменшення впливу гемодинамічного фактора), ні від змін антропометричних показників (факторів, які пов'язані зі змінами способу життя). Зменшення негативного впливу ангіотензину II на судинну стінку і підвищення позитивного впливу брадикініну пояснюється властивістю ІАПФ [6]. Виявлена обернена залежність між динамікою НЗВД і рівнем глюкози в крові дозволяє припустити роль позитивних ефектів раміприлу на ліпідний і вуглеводний обміни та у відновленні функції ендотелію.

## Висновки

1. Враховуючи широке розповсюдження факторів ризику артеріальної гіпертензії та їх значення у прогресуванні уражень судинного русла і описані плейотропні ефекти раміприлу, можна стверджувати про переваги його використання як одного з основних компонентів гіпотензивної терапії.

2. Раміприл, незалежно від гіпотензивного ефекту, відновлює порушену функцію ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію, що реалізується протягом нетривалого лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Галявич А. С.* Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия / А. С. Галявич, А. Р. Хамидуллина, Р. А. Галявич // Кардиология. – 2009. – № 5. – С. 30–33.

2. *Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции* / Н. Ш. Загидуллин, К. Ф. Валева, Н. Гассанов, Ш. З. Загидуллин // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54–60.

3. *Современные возможности лечения больных с метаболическим синдромом — фокус на эндотелий* / В. Б. Мычка, С. Н. Толстов, И. А. Салов [и др.] // Клиника и фармакотерапия. – 2014. – № 3 (107). – С. 107–113.

4. *Abulssa H.* The role of renin-angiotensin-aldosterone system — based therapy in diabetes prevention and cardiovascular and renal / H. Abulssa, J. O'Keefe Jr. // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — Vol. 10. — P. 1157–1166.

5. *ACE inhibition and endothelial function main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial* / M. L. Bots, W. J. Remme, T. F. Luscher [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2007. — Vol. 21. — P. 269–279.

6. *Angiotensin, bradykinin and the endothelium* / C. Dimitropoulou, A. Chatterjee, L. McCloud [et al.] // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 76. — P. 255–294.

7. *Assesment of flow-mediated dilatation reproducibility: a nationwide multicenter study* / L. Ghiadoni, F. Fajta, M. Salvetti [et al.] // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30. — P. 1399–1405.

8. *Davignon J.* Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 27–32.

9. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)* / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.

10. *ESH/ESC 2013. Guidelines for the management of arterial hypertension* / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2159–2219.

11. *Ferrari R.* Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors a struggle between life and death of the endothelium / R. Ferrari, G. Guardigli, C. Cecconi // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2010. — Vol. 24. — P. 331–339.

12. *Celermajer D. S.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Cooch // *Lancet.* — 1992. — Vol. 140. — P. 1111–1115.

13. *Ram C. V. S.* Beta-blockers in Hypertensions / C. V. S. Ram // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 106. — P. 1819–1825.

14. *Tousoulis D.* Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques / D. Tousoulis, C. Antoniadis, C. Stefanadis // *Heart.* — 2005. — Vol. 91. — P. 553–558.

## REFERENCES

1. Galyavich A.S., Hamidullina A.R., Galyavich R.A. Effect of antihypertensive agents on some humoral indices of endothelial function. *Cardiology* 2009; 5: 30-33.

2. Zagidullin N.Sh., Valeeva K.F., Gassanov N., Zagidullin Sh.Z. The value of endothelial dysfunction in cardiovascular disease and methods of its medical correction. *Cardiology* 2010; 5: 54-60.

3. Mychka V.B., Tolstov S.N., Salov I.A., Prokhorova Yu.V., Uzueva Ye.I., Vertkin A.L. Contemporary possibilities of treatment for patients with metabolic syndrome — a focus on the endothelium. *Russian Cardiology Journal* 2014; 3 (107): 107-113.

4. Abulssa H., O'Keefe J.Jr. The role of renin-angiotensin-aldosterone system — based therapy in diabetes prevention and cardiovascular and renal. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 1157-1166.

5. Bots M.L., Remme W.J., Luscher T.F., Fox K.M., Bertrand M., Ferrari R., Simoons M.L., Grobbee D.E. ACE inhibition and endothelial function main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc. Drugs Ther* 2007; 21: 269-279.

6. Dimitropoulou C., Chatterjee A., McCloud L. et al. Angiotensin, bradykinin and the endothelium *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006; 76: 255-294.

7. Ghiadoni L., Fajta F., Salvetti M., Cordiano C., Biggi A., Puato M., Di Monaco A., De Sisti L., Volpe M., Ambrosio G., Gemignani V., Muiasan M.L., Taddei S., Lanza G.A., Cosentino F. Assessment of flow-mediated dilatation reproducibility: a nationwide multicenter study. *J. Hypertens* 2012; 30 (7): 1399-1405.

8. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.

9. Perk J., Backer G.De., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (17): 1635-1701.



10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC 2013. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159-2219.

11. Ferrari R., Guardigli G., Ceconi C. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010; 24: 331-339.

12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 140: 1111-1115.

13. Ram C.V.S. Beta-blockers in Hypertensions. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 1819-1825.

Tousoulis D., Antoniadis C., Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91: 553-558.

Надійшла 12.02.2015

Рецензент  
проф. О. О. Якименко

УДК 616.248-06:616.12-005.4]-008-036-07-085

Н. А. Мацегора, О. О. Шкуренко

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (огляд літератури, ретроспективне дослідження)

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.248-06:616.12-005.4]-008-036-07-085

Н. А. Мацегора, Е. А. Шкуренко

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

На основании изучения особенностей клинического течения бронхиальной астмы (БА) у 36 пациентов, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении клиники ОНМедУ в 2013–2014 гг., было выявлено, что у 30,5 % больных диагнозу БА сопутствовала ишемическая болезнь сердца (ИБС), диагностированная до поступления в стационар. За период госпитализации еще у 7 (22,2 %) пациентов выявлены на ЭКГ изменения реполяризации: ST-депрессия или элевация на 1–2 мм, уплощение, остроконечный или отрицательный зубец Т. Таким образом, в группе высокого кардиоваскулярного риска выявлено 52,7 % больных БА. Проведенные исследования позволили сделать вывод о целесообразности введения в алгоритм диагностики БА холтеровского мониторирования ЭКГ, тредмил-теста либо велоэргометрии, биохимических маркеров повреждения миокарда, позволяющих провести уточненную диагностику и оптимальную терапию больных с сочетанной патологией (БА и ИБС).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, патогенез.

UDC 616.248-06:616.12-005.4]-008-036-07-085

N. A. Matsegora, O. O. Shkurenko

PATHOGENETIC PRECONDITIONS OF BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE (REVIEW OF THE LITERATURE, A RETROSPECTIVE STUDY)

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Peculiarity of this comorbidity is the fact that initially coronary heart disease (CHD) occurs latently and "masking" for respiratory symptoms such as cough, expiratory dyspnea, suffocation, chest heaviness after forced expiration, decreased exercise tolerance and quality of life. However, eventually the complaints specific to cardiovascular disease join, such as: the pain behind the sternum and in the heart and the sternum, palpitations, a feeling of "disruption", rhythm disturbances, tinnitus and others.

Also one should note that prescription of system and inhaled corticosteroids (systemic glucocorticosteroids, inhaled corticosteroids) in combination with long-acting  $\beta_2$ -agonists, which are the leading drugs in the treatment of moderate and severe asthma currents may contribute to the development of the side and iatrogenic effects: stimulation of  $\beta_1$ -receptors, which leads to an increase in the mechanical work of the heart, and other tachyarrhythmias arrhythmogenic effects, the syndrome of "stealing" organ pathology such as hypertension and myocardial dystrophy, accompanied by increased load on the coronary vessels and the myocardium, thereby even greater worsening of ischemic heart disease I–II functional class (FC) in combination with BA.

On the basis of clinical features of asthma in 36 patients, who were hospitalized in therapeutic department ONMedU clinics in 2013–2014, the following was revealed: 30.5% of patients were diagnosed asthma accompanied by coronary artery disease (diagnosed before admission). During the period of hospitalization, even in 7 patients (22.2%) identified at the ECG repolarization changes: ST — depression or elevation (1–2 mm), flattening, spiky or negative prong T. Thus, 52.7% of patients with asthma had high cardiovascular risk. The studies led to the conclusion of appropriateness of diagnostic algorithm BA — Holter ECG, treadmill test or velergometry, biochemical markers of myocardial damage in place to refined diagnosis and optimal treatment of patients with comorbidity (BA and CHD).

**Key words:** asthma, coronary heart disease, pathogenesis.



## Вступ

Бронхіальна астма (БА) — гетерогенне захворювання, пов'язане переважно із хронічним запаленням у дихальних шляхах, яке супроводжується респіраторними симптомами, такими як свистяче дихання (хрипи), задишка, відчуття стискання у грудній клітці та кашель (GINA, 2014).

В Україні, як і в світі, відзначається тенденція до збільшення захворюваності на БА. У 2012 р. поширеність БА зростає на 5,2 % та встановилася на рівні 519,7 на 100 тис. дорослого населення (в 2011 р. — 515,7); у 2013 р. — на 0,6 % і дорівнювала 522,7 на 100 тис. дорослого населення (МОЗ України, 2013). Водночас фактична кількість хворих значно перевищує вказані показники, що призводить до чисельних ускладнень, високої інвалідизації не тільки дорослого населення (5–11 %), але й 7 % дітей із числа офіційно зареєстрованих хворих на БА (ВООЗ, 2013). Установлено, що внаслідок ускладнень БА у світі щороку помирає 250 тис. чоловік (за даними ВООЗ, 2010). Усе це пов'язується значною мірою з несвоечасністю діагностики та лікування [1].

Таким чином, значна поширеність БА, стійка втрата працездатності, зниження якості життя хворих і зростання смертності від неї сприяють актуальності подальшого вивчення етіологічних, патогенетичних і клінічних ланок БА з метою розробки щонайранішої діагностики факторів, що ускладнюють її перебіг та прогнозування [2].

Найбільш поширеними факторами ризику розвитку астми є такі: збільшення забрудненості навколишнього середовища алергенами і поллютантами, часті випадки безконтрольного застосування у харчовій промисловості барвників, ароматизаторів, підсилювачів смаку, безконтрольне та невивправ-

дане застосування антибіотиків — усе це є потенційними факторами ризику розвитку алергічних захворювань, у тому числі й астми. Інфекції, головним чином вірусні, професійні сенсibilізатори, активне та пасивне куріння також впливають на зростання захворюваності на БА [3].

Згідно з сучасною концепцією, в основі патогенезу БА, незалежно від ступеня тяжкості захворювання, лежить хронічний специфічний запальний процес у бронхіальній стінці, що призводить до спазму, набряку слизової оболонки, гіперсекреції слизу і бронхіальної обструкції у відповідь на вплив різних тригерів. При цьому в слизовій оболонці та просвіті бронхіального дерева збільшується кількість активованих еозинофілів, тучних клітин, макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів, а також дендритних клітин і тромбоцитів, які виділяють велику кількість біологічно активних речовин, що викликають розвиток і персистенцію запалення [4].

Унаслідок гострого і хронічного алергічного запалення у дихальних шляхах виникають структурні та функціональні порушення, характерні для БА, що називають ремодельованням. Останнє характеризується збільшенням маси гладких м'язів, застоєм у судинному руслі та гіпертрофією слизових залоз, а також підвищенням секреції слизу і запального ексудату, що призводить до потовщення стінки та зменшення діаметра просвіту бронхів. Збільшення маси гладких м'язів при астмі відбувається за рахунок гіпертрофії та гіперплазії м'язових волокон гладких м'язів. Іншим важливим компонентом потовщення стінок є застій у судинах, який також призводить до зменшення діаметра бронхів. Надмірна секреція слизу — результат не тільки гіпертрофії слизових залоз, але і гіперплазії келихопо-

дібних клітин. Підвищена продукція слизу разом із запальним ексудатом формує клейкі в'язкі пробки, які блокують просвіт бронхів [5; 6].

Запалення бронхів при БА призводить до їх гіперреактивності, підвищеної готовності до спазму у відповідь на вплив тригерів, при цьому просвіт бронхів різко звужується. Унаслідок гострого бронхоспазму, набряку стінки бронхів, обтурації слизом розвивається обструкція (зазвичай повністю оборотна). Клінічно ці зміни проявляються повторюваними епізодами обструкції бронхів у вигляді задишки, відчуття стиснення у грудях, кашлю, свистячих хрипів у легенях, нерідко чутних на відстані [7; 8]. Ознаки запалення бронхів зберігаються навіть протягом безсимптомного періоду захворювання.

Таким чином, патогенетично астма — це двокомпонентне захворювання, зумовлене запаленням дихальних шляхів (набряк, ушкодження епітелію, інфільтрація клітинами запалення, потовщення базальної мембрани) і дисфункцією дихальних м'язів (бронхоконстрикція, гіперреактивність бронхів). Усе це призводить до формування хронічної гіпоксії та гіпоксемії, залучення в патологічний процес інших органів і тканин, розвитку коморбідної патології.

У першу чергу страждає серцево-судинна система, що зумовлене хронічною заборгованістю міокарда в кисні у зв'язку з наявністю бронхіальної обструкції, формуванням дистрофії та ішемії міокарда [6]. Приєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) обтяжує перебіг БА [7; 9], сприяє виникненню ускладнень.

За даними багатьох авторів, поєднання БА та ІХС коливається від 13,2 до 83,7 % [10]. Великий розбіг даних щодо приєднання ІХС до БА свідчить про існування та недостатню вивченість цієї коморбідної



патології. Водночас багатьма авторами відмічається, що провідними причинами смерті хворих на БА є ІХС, серцева недостатність, порушення ритму та провідності, раптова зупинка серця [10; 11].

Особливістю перебігу цієї поєднаної патології є те, що спочатку ІХС перебігає латентно та «маскується» за респіраторними симптомами, такими як кашель, експіраторна задишка, ядуха, важкість за грудниною при форсованому видиху, зниження толерантності до фізичного навантаження та якості життя. Однак із часом приєднуються скарги, характерні для серцево-судинної патології, тобто: біль за грудниною та у ділянці серця, серцебиття, відчуття «перебоїв», порушення ритму, шум у вухах тощо.

Разом із тим у багатьох хворих при поєднанні БА та ІХС діагностується чимала частота безбольової ішемії міокарда, яка наближається до 10–15 % [12]. При цьому було встановлено [13], що хронічна гіпоксія, яка є одним з головних чинників виникнення різних форм ішемії міокарда, збільшує поріг больової чутливості.

За даними дослідників [14], епізоди ішемії міокарда виявляються у 33 % хворих на БА середньої тяжкості та у 57 % пацієнтів з тяжкою БА, причому при БА середнього ступеня тяжкості безбольова і больова ішемія міокарда трапляються з однаковою частотою, а при БА тяжкого ступеня переважають больові форми.

В інших дослідженнях [10] було показано, що у хворих з бронхолегеневою патологією порушенням дифузії кисню в органах і тканинах сприяє як бронхіальна обструкція, так і коронарний спазм. Прогресуюча гіпоксія та гіпоксемія зумовлюють збільшення кардіоваскулярного та респіраторного ризику виникнення ускладнень і в 5–6 разів — збільшення частоти раптової смерті.

Поряд із цим своєчасна діагностика ІХС у хворих на БА досить утруднена. У роботах показана асоціація між зниженням об'єму форсованого видиху (ОФВ1) і підвищеним ризиком серцево-судинних подій, причому низький показник ОФВ1 впливає на серцево-судинну летальність незалежно від статусу куріння [5].

У зв'язку з цим динамічне спостереження функції зовнішнього дихання, коронарного кровообігу (ЕКГ, ЕХО-КГ) допомагають уточнювати характер і ступінь обструктивного синдрому та порушень кровопостачання міокарда, прогнозувати подальший перебіг БА.

Препаратами вибору при лікуванні БА як бронходилататори є  $\beta_2$ -агоністи. Ефективність їх призначення має дозозалежний характер, тобто потреба вживання адекватної повної дози, необхідної для купірування БА. Однак при довготривалому або частих нападах бронхоспазмів самі хворі заздалегідь спроможні до безконтрольного застосування  $\beta_2$ -агоністів, що, у свою чергу, приводить до збудження  $\beta_1$ -рецепторів, збільшення частоти серцевих скорочень, механічного навантаження на міокард, підвищення потреби міокарда в кисні, зниження ударного та хвилинного об'єму крові, виникнення ускладнень ІХС, що досі не було діагностовано [15].

Крім того, призначення системних, і навіть інгаляційних глюкокортикостероїдів (СГКС, ІГКС) у поєднанні з тривалодіючими  $\beta_2$ -агоністами, які є провідними препаратами в лікуванні БА середньотяжкого і тяжкого перебігу, може сприяти розвитку побічних, ятрогенних ефектів: стимуляції  $\beta_1$ -рецепторів, що призводить до збільшення механічної роботи серця, тахіаритмії та інших аритмогенних ефектів, синдрому «обкрадання», органної патології у вигляді міокардіодистрофії та артеріальної гіперто-

нії, що супроводжуються підвищенням навантаження на коронарні судини і міокард, і, тим самим, ще більш значним погіршенням перебігу ІХС I–II функціонального класу (ФК) у поєднанні з БА [15].

Разом із тим СГКС змінюють метаболізм ліпідів у бік підвищення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), сприяючи тим самим прогресу атеросклерозу [8]. Відомо також про низку негативних побічних дій на серцево-судинну систему збоку ксантинів [14].

Коморбідне захворювання, що супроводжується порушенням функцій не тільки органів дихання, а й серцево-судинної системи, збільшує ризик серцево-судинних і респіраторних ускладнень, сприяє інвалідизації та потребує тривалого, а в більшості випадків — довічного лікування, що призводить до значних економічних втрат, зниження комплаєнсу та, вочевидь, і якості лікування [13; 16]. Тому стає очевидним найважливіше соціальне завдання — вирішення питань ранньої діагностики ІХС у хворих на БА з метою своєчасного призначення безпечного й ефективного лікування, зниження кардіоваскулярного ризику і запобігання ускладненням.

**Мета** дослідження — вивчити особливості клінічного перебігу БА у поєднанні з ІХС на підставі ретроспективних досліджень.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження були хворі на БА середнього ступеня тяжкості, які проходили лікування на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (клініка Одеського національного медичного університету). Усього із 3904 історій хвороб терапевтичного відділення (за 2011, 2012, 2014 рр.) хворі пульмонологічного профілю становили 429 випадків (10,98 %), серед яких було 36



(8,39 %) історій хвороб на БА. Кількість чоловіків — 22, жінок — 14, середній вік пацієнтів —  $(53,50 \pm 2,45)$  року.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведений ретроспективний аналіз історій хвороб показав таке. При надходженні хворі скаржилися на сухий кашель (88,8 %), виділення мокротиння (80,5 %), напади задиху (91,6 %), задишку (72,2 %), біль у ділянці серця (48,4 %), головний біль (36,1 %), почуття порушень ритму серця у вигляді посиленого серцебиття або виникнення «перебоїв» (60,5 %), набряки нижніх кінцівок (13,8 %).

Дані об'єктивного дослідження та суб'єктивні відчуття свідчили про наявність патологічного процесу з боку дихальної та серцево-судинної систем. У більшості хворих при перкусії легень був коробковий легеневиий звук (89,6 %), аускультативно — над легенями прослуховувалося послаблене везикулярне дихання з подовженим видихом (83,2 %), вологі, свистячі хрипи (83,3 %), акцент другого тону над легеневою артерією (23,4 %), серцебиття (70,5 %), межі відносної серцевої тупості були розширені вліво на 0,5 см (41,4 %). У 13 (36,1 %) хворих було зафіксовано підвищення артеріального тиску.

Крім загальносоматичних скарг і фізикальних даних, що характерні для патології серцево-судинної та дихальної систем, у хворих виявлено астено-вегетативні реакції (75,2 %) у вигляді загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, запаморочення.

Ішемічна хвороба серця до надходження до стаціонару була діагностована в 11 (30,5 %) хворих на БА.

На госпітальному етапі ще 7 хворих скаржилися на біль у лівій частині грудної клітки та 3 — на порушення роботи серця. Ці пацієнти мали лише один

діагноз — «бронхіальна астма», з приводу якого вони лікувалися.

Усім пацієнтам, що скаржилися на почуття порушень ритму та біль у ділянці серця (але в анамнезі ІХС у них не діагностувалася), були призначені розширені лабораторно-інструментальні методи дослідження, які значною мірою вказували на порушення не тільки з боку дихальної, але й серцево-судинної систем.

При ЕКГ (12 відведень) у хворих на БА було діагностовано *p. pulmonale* та правограму (що характерно при підвищенні тиску в *a. pulmonalis* унаслідок перенавантаження малого кола кровообігу), зміни характеру зубця Т (58,7 %) у вигляді загострення або інверсії чи зглаженості, зміни інтервалу ST (гіпоксичні явища в міокарді, порушення процесів реполяризації міокарда) у 33,3 % хворих. Ішемічну хворобу серця реєстрували у вигляді стенокардії напруги I-II ФК із депресією сегмента ST до  $(1,8 \pm 0,2)$  мм, у 3 хворих визначалося порушення ритму.

Однак проведене дослідження не показувало в повному обсязі порушення з боку серцево-судинної системи у даної категорії хворих, оскільки, як правило, воно проводилось удень і не враховувало того, що уночі під дією вагуса можуть виникати порушення ритму та провідності у вигляді шлуночкових і передсердних екстрасистол, міграції синусового ритму, ознак ішемії міокарда, нападів стенокардії ваготонічного типу, нічних підйомів артеріального тиску, ранкової вазоспастичної стенокардії тощо.

Таким чином, залишається актуальним питання щодо необхідності розробки алгоритму, який би включав призначення додаткових до стандарту діагностики хворих на БА досліджень лабораторних показників, що відображали б стан серцево-судинної систе-

ми та включали вивчення показників ЕКГ при надходженні до стаціонару і перед виписуванням з нього. Ці заходи повинні проводитися цілодобово, із включенням фізичного навантаження, яке дозволило б на ранніх етапах діагностувати ІХС і надати можливість підібрати своєчасну адекватну медикаментозну терапію, поліпшити прогноз, запобігти ускладненням у хворих на БА у поєднанні з ІХС.

Отримані дані катамнестичного спостереження обґрунтовують необхідність подальшого всебічного дослідження функціональних показників кардіореспіраторної системи у хворих на БА.

### Висновки

1. У хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ІХС ознаки приєднання патології серцево-судинної системи спостерігаються у вигляді скарг на біль у ділянці серця (48,4 %), головний біль (36,1 %), відчуття порушень ритму серця (як посилене серцебиття або виникнення «перебоїв») у 60,5 % випадків, набряків нижніх кінцівок (13,8 %), зміщення межі відносної серцевої тупості вліво на 0,5 см (41,4 %), підвищення артеріального тиску (36,6 %).

2. Дані ЕКГ свідчать про зміни характеру зубця Т у 58,7 % осіб, інтервалу ST (гіпоксичні явища в міокарді) — у 33,3 % хворих.

3. Алгоритм діагностики хворих на БА має бути доповнений дослідженнями системи кровообігу із характеристикою кровопостачання міокарда як у стані ремісії, так й при загостренні БА.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Van Schayck O. C. Global strategies for reducing the burden from asthma / O. C. Van Schayck // Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group. — 2013. — Vol. 22 (2). — P. 239–243.

2. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease





/ S. Croisant // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2014. – Vol. 795. – P. 17–29.

3. *Types, frequency and impact of asthma triggers on patients' lives: a quantitative study in five European countries* / D. Price, P. Dale, E. Elder, K. R. Chapman // *J Asthma GINA*. – 2014. – Vol. 51. – P. 127–135.

4. *Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика: монография* / под ред. Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петровой. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 344 с.

5. *Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія: метод. посібник* / Ю. І. Феценко, Я. О. Дзюблик, В. К. Гаврісюк [та ін.]. – К., 2013. – 52 с.

6. *Будовская Л. А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца* / Л. А. Будовская // *Український пульмонологічний журнал*. – 2012. – № 1. – С. 68–72.

7. *Неспецифические маркеры воспалительного процесса у пациентов с ишемической болезнью сердца* / Ф. Н. Палеев, О. В. Москалец, В. В. Яздовский [и др.] // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 92–93.

8. *Мостовой Ю. М. Бронхиальная астма, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання* / Ю. М. Мостовой // *Здоров'я України*. – 2011. – № 3 (256). – С. 30–31.

9. *Иванова Д. А. Показатели кардиогемодинамики и тканевого обмена кислорода у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких* / Д. А. Иванова, О. Е. Спорова // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: 67-я открытая науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием*. Волгоград, 22–24 апр. 2009 г.: материалы. – Волгоград, 2009. – С. 134–135.

10. *Angiogenesis and lymphangiogenesis in bronchial asthma* / A. Detoraki, F. Granata, S. Staibano [et al.] // *Allergy*. – 2010. – N 65 (8). – P. 946–958.

11. *Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma* / E. Hossny, H. El-Awady, S. Bakr, A. Labib // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2009. – Vol. 20. – P. 89–96.

12. *Слободський В. А. Вплив ендотеліопротекторного засобу (L-аргініну у поєднанні з інозоїном) на динаміку маркерів оксидантного стресу у хворих з ішемічною хворобою серця та факторами її ризику* / В. А. Сло-

бодський // *Український кардіологічний журнал*. – 2008. – № 2. – С. 109–112.

13. *Бугаенко В. В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких* / В. В. Бугаенко // *Здоров'я України*. – 2014. – № 1 (25). – С. 26–28.

14. *Недельская С. Н. Бронхиальная астма: вопросы и ответы* / С. Н. Недельская, Е. Н. Охотникова // *Здоров'я України*. – 2011. – № 2 (14). – С. 38–39.

15. *Фармакодинамика и нежелательные эффекты ингаляционных β2-агонистов* / Н. Б. Лазарева, А. И. Карлов, А. Г. Абросимов, В. В. Архипов // *Практическая пульмонология*. – 2008. – № 2. – С. 56–59.

16. *Резолюція V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів* // *Український пульмонологічний журнал*. – 2013. – № 4. – С. 5–10 (V з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України, 6–8 листоп. 2013 р., Київ: матеріали).

## REFERENCES

1. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group* 2013; 22 (2): 239–243.

2. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Advances in experimental medicine and biology* 2014; 795: 17–29.

3. Price D., Dale P., Elder E., Chapman K.R. Types, frequency and impact of asthma triggers on patients' lives: a quantitative study in five European countries. *J Asthma GINA* 2014; 51: 127–135.

4. Fedoseyev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. (eds.) *Mnogolikaya bronkhial'naya astma, diagnostika, lecheniye i profilaktika. Monografiya* [Many faces of asthma, diagnosis, treatment and prevention. Monography] 2011. 344 p.

5. Feshchenko Yu.I., Dzyubliuk Ya.O., Havrisyuk V.K., Mostovoy Yu.M. et al. *Khronichne obstuktyvne zakhvoryuvannya legen': etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, terapiya. Metodychnyy posibnyk* [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy. A methodical guide]. 2013, Kyiv. 52 p.

6. Budovskaya L.A. Mechanisms of inflammation in combination asthma and coronary heart disease. *Ukrains'kyu pulmonologichnyy zhurnal* 2012; 1: 68–72.

7. Palyeyev F.N., Moskalets O.V., Yazdovskiy V.V., Minchenko B.V., Abudeyeva I.S., Belokopytova I.S. Non-specific markers of inflammation in pa-

tients with coronary heart disease. *Bull. NCSSKh im. A.M. Bakuleva RAMN* 2010; 11 (3): 92–93.

8. Mostovoy Yu.M. Asthma, ChOLD and cardiovascular diseases. *Zdorov'ya Ukrainy* 2011; 3 (256): 30–31.

9. Ivanova D.A., Sporova O.Ye. *Pokazateli kardiodynamiki i tkanevogo obmena kisloroda u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu lyogkikh. Materialy 67-y nauchnoi otkrytoy konferentsii molodykh uchyonnykh i studentov s mezhdunarodnym uchastiyem* [Indicators of cardiac hemodynamics and tissue oxygen metabolism in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Mater. of 67th open Scient. Conf. of Young Scientists and Students with International Participation]. Volgograd, 2009: 134–135.

10. Detoraki A., Granata S., Staibano F., Rossi W., Marone G., Genovese A. Angiogenesis and lymphangiogenesis in bronchial asthma. *Allergy* 2010, Aug; 65 (8): 946–958.

11. Hossny E., El-Awady H., Bakr S., Labib A. Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 89–96.

12. Slobodskyy V.A. Effect of endothelialprotective means (L-arginine in combination with inozoin) on dynamics of oxidative stress markers in patients with coronary heart disease and its risk factors. *Ukrayns'kyu kardiologichnyy zhurnal* 2008; 2: 109–112.

13. Bugayenko V.V. Comorbid conditions: ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Zdorov'ya Ukrainy* 2014; 1 (25): 26–28.

14. Nedelskaya S.N., Okhotnikov Ye.N. Bronchial asthma: answers and questions. *Zdorov'ya Ukrainy* 2011; 2 (14): 38–39.

15. Lazaryeva N.B., Karlov A.I., Abrosimov A.G., Arkhipov V.V. Pharmacodynamics and adverse effects of inhaled β2-agonists. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2008; 2: 56–59.

16. Resolution of V Congress of Phthiology and Pulmonology (from materials of V Congress with TB doctors and pulmonologists Ukraine, 6–8 November 2013, Kyiv). *Ukrainskiy pulmonologichnyy zhurnal* 2013; 4: 5–10.

Надійшла 24.02.2015

Рецензент проф. А. Е. Поляков



Н. Ю. Осовська

## РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ПРИЧИННІ ФАКТОРИ ТА ДІАГНОСТИКА АНЕВРИЗМИ ВИСХІДНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ

Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК 616.12-007.2.-053.1:616.127-071:615.035

Н. Ю. Осовская

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ И ДИАГНОСТИКА АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

*Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова, Винница, Украина*

Расслоение аорты — одно из самых угрожающих осложнений аневризмы аорты, которое влечет за собой высокую летальность. Необходимость своевременной диагностики и раннего лечения требует изучения дополнительных факторов, ассоциированных с аневризмой аорты, которые могут быть предикторами расслоения, что позволит оценить риск его развития, четче определить тактику ведения пациентов и оценить потребность раннего хирургического вмешательства.

Проведен обзор литературы, посвященной изучению аневризмы аорты и развитию ее осложнений, отражающий современные взгляды на состояние проблемы. Рассмотрены механизмы возникновения аневризмы, отличия этиологических факторов и особенностей структуры аневризмы аорты у пациентов разного возраста.

**Ключевые слова:** аневризма аорты, расслаивающая аневризма, предикторы расслоения, этиологические факторы.

UDC 616.12-007.2.-053.1:616.127-071:615.035

N. Yu. Osovska

### PREVALENCE, CAUSAL FACTORS AND DIAGNOSIS OF ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA

*The National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine*

Aortic dissection — is one of the severest complications of aortic aneurysm that leads to high mortality. The article reviews the literature that studies aneurysm of the aorta and its complications in the scope of modern achievements in science. The mechanisms of occurrence of aortic aneurysm and its complications differences in etiology and structural features of aortic aneurysms in patients of all ages. The most common cause of aortic aneurysms in young is a Marfan syndrome. The expansion of the aorta is found in 50% of patients suffering from Marfan syndrome from their childhood. In 1% of patients with aneurysm of the ascending aorta, aortic bicuspid valve exhibit. Reduced mechanical strength of the wall of the aorta is due to lack of fibrillin-1 in the embryonic period. The risk of aortic aneurysm and its rupture increases with the diameter of the aorta. In the wall of the aneurysm accumulated inflammatory cells and increased levels of cytokines, which can help to increase the production of matrix metalloproteinases macrophages and smooth muscle cells. Group of Japanese authors found that the formation of aneurysms of the thoracic aorta is coded by 200 genes that are responsible for inflammation, decay of specific proteins and cell apoptosis aortic wall. The most dangerous complications of aortic aneurysm is its separation and rupture. Aortic dissection — the most common disaster of acute diseases of the aorta. Mortality from rupture of the aorta is 40–90%, noted the relationship with pregnancy — half of all cases of aortic wall stratification in women younger than 40 years occurred during pregnancy hypertension, thinning of the vessel wall and the expansion of the aorta — the most important factors that increase the tension in the wall, leading to aortic dissection or rupture. Stratification of people in older age groups generally occurs against a background of atherosclerosis. Diagnosis of aortic aneurysm, despite the rapid growth of new methods is quite complicated. According to most researchers, the correct diagnosis is established only in 50% of cases. The diagnosis of aortic dissection is determined more rarely — only a third of modern methods of examination: computer and magnetic resonance imaging, transthoracic and transesophageal echocardiography, angiography. A number of authors asked to determine blood smooth muscle myosin aortic wall (D-dimer). According to studies, it was concluded that the level of this marker less than 500 ng/ml exclude acute bundle within the first 24 hours of onset.

**Key words:** aortic aneurism, aortic dissection, predictors of dissection, aortic aneurism etiology.

Аневризма аорти (АА) — патологічне розширення сегмента аорти, яке перевищує на 50 % нормальний діаметр і схильне до поширення і розри-

зу [17]. Відповідно до рекомендацій Української асоціації фахівців з ехокардіографії [30], розширення аорти при ехокардіографічному обстеженні вва-

жають патологічним при досягненні розміру 40 мм у М-режимі в парастернальній позиції та у В-режимі при чотирьох- і п'ятикамерній позиціях на рівні



кореня та висхідної частини аорти.

Анатомічно, згідно з рекомендаціями ACCF/АНА [13], у грудній аорті виділяють: корінь аорти, висхідний відділ, дугу аорти та низхідний відділ. Аневризми висхідної аорти в поєднанні з вадою аортального клапана (АК) — одна з найтяжчих патологій серцево-судинної системи [5].

Частота АА коливається від 0,16 до 1,6 % [32], інші автори відзначають, що у чоловіків вона становить 1,4–4,3 %, у жінок — 0,5–2,1 % [13; 34]. За даними клініки Мейо (США), цей показник дорівнює 2,8–3 % і продовжує зростати [4].

Особливості розвитку цього грізного стану різняться залежно від етіології, віку пацієнта, факторів зовнішнього середовища, спадковості тощо.

Найчастіше причина виникнення АА у молоді — синдром Марфана. Утворення аневризми при цьому синдромі спричинює дегенерацію середньої оболонки аорти, так званий кістозний некроз середньої оболонки. Поширеність синдрому Марфана становить 1 на 5000, що відповідає 6–9 % усіх випадків аневризми. Неухильне розширення аорти виявляють у 50 % хворих дитячого віку, що страждають на синдром Марфана.

Розшарування аорти (РА) при синдромі Марфана виявляється від 65 до 100 % випадків [2], частіше у відносно молодому віці з локалізацією в проксимальному відділі аорти [33]. Найчастіше розширюється корінь. Ураження саме аорти при синдромі Марфана визначає прогноз і тяжкість захворювання в основній частині хворих. Летальний кінець настає у половини хворих зі справжнім синдромом Марфана серед осіб чоловічої статі до

40-річного віку, а серед жіночої — до 50-річного. Відмічені критичні періоди життя, у які існує високий ризик розриву аневризми — це вік від 15 до 18 років і від 40 до 45 років. Близько половини розшарувань трапляється у вагітних після 40 років, частіше — у третьому триместрі, рідко — у ранньому післяпологовому періоді. Причини розвитку РА у даної категорії хворих остаточно не з'ясовані, значення надають збільшенню об'єму крові, серцевого викиду та підвищенню артеріального тиску.

В 1 % випадків у хворих з аневризмою висхідного відділу аорти (АВВА) виявляють двостулковий аортальний клапан (ДАК). Доведено, що у хворих з ДАК у дев'ять разів вищий ризик виникнення аневризми, ніж у хворих з нормальним АК [10]. Припускають, що зниження механічної міцності стінки аорти у людей з ДАК пов'язано з нестачею фібриніну-1 в ембріональному періоді. Порівняно з групою осіб із тристулковим АК, у стінці аорти у хворих з ДАК виявляють велику інфільтрацію лімфоцитами і більш виражений апоптоз гладком'язових клітин. Це дозволяє припустити, що стінки аневризм, пов'язаних з ДАК, можуть бути більш слабкими, ніж при типових аневризмах [26; 28].

Набуті АА поділяють на запальні, незапальні та травматичні. До перших належать аневризми при сифілісі, неспецифічному аортоартеріїті, інфекційному ендокардиті, мікотичні аневризми. Виникнення аневризм незапального характеру може бути зумовлене, наприклад, атеросклерозом. Однак найважливішим етіологічним чинником виникнення набутої АА є артеріальна гіпертензія (АГ), вона віді-

грає провідну роль у літніх хворих приблизно в 50 % усіх випадків АА. Аневризми при гіпертонії має досить типову локалізацію: у зонах найбільшої фіксації аорти, дистальніше лівої підключичної артерії. До факторів ризику виникнення АА належать також гіперліпідемія, цукровий діабет і куріння. Є дані, що куріння збільшує частоту АА на 15–20 % [10].

Етіологічним фактором АВВА у людей молодого та середнього віку може бути коарктація аорти і підтримувана нею гіпертензія верхньої половини тіла.

При гігантоклітинному артеріїті можуть виникати аневризми грудної та черевної аорт. Використання кокаїну й амфетамінів також може призводити до стоншення стінки аорти та виникнення аневризми [29].

Ризик виникнення АА та її розриву зростає зі збільшенням діаметра аорти. У стінці аневризми нагромаджуються запальні клітини і підвищується рівень цитокінів, які можуть сприяти збільшенню вироблення матриксних металопротеїназ (ММП) макрофагами і гладком'язовими клітинами. Існує залежність між ступенем інфільтрації стінки клітинами, активацією ММП і ступенем розширення аорти [12].

При стенозі аорти можливий розвиток постстенотичних аневризм, які можуть збільшуватися навіть після імплантації штучного АК. Після такої операції 2–4 % хворим виконують повторне хірургічне втручання на корені аорти.

Ще одна важлива причина виникнення аневризм — травми, особливо автомобільні, у 95 % випадків при цьому ушкоджується перешийок аорти, причому близько 15–20 % смер-



тей у таких хворих пов'язані з травмою аорти [10].

Уявлення про патогенетичні механізми утворення АА су-перечливі. Медіа аорти складається з гладком'язових клітин і білків позаклітинного матриксу, насамперед еластину та колагену. Правильне співвідношення гладком'язових клітин і білків позаклітинного матриксу має велике значення для підтримки функціональних властивостей аорти, особливо її механічної розтяжності. Надмірне руйнування позаклітинного матриксу може викликати зниження міцності стінки аорти з подальшим виникненням випинання або розриву.

Інший механізм пов'язаний із ММП (це сімейство складається більш ніж з 20 цинк-залежних протеолітичних ферментів), які впливають на метаболізм позаклітинного матриксу та ремоделювання стінки аорти, що може мати значення при розвитку справжніх і розшаровуючих аневризм. У хворих з АА виявляють підвищену експресію ММП [5; 12].

Групою японських авторів було з'ясовано, що формування аневризми грудного відділу аорти кодується близько 200 генами, які відповідають за запалення, розпад специфічних білків й апоптоз клітин стінки аорти [16].

Визначення етіологічної природи АА часто викликає значні труднощі не лише у клініцистів, але й у морфологів. В. П. Захарова і співавт. (2008) дослідили особливості морфогенезу аневризм грудної аорти різної етіології [32]. На матеріалі 195 випадків АА виконано зіставлення й аналіз морфологічних, клінічних й анамнестичних даних. Виділено два основних фактори, які сприяють розвиткові АВВА: над-

мірне навантаження на стінку аневризми та послаблення її механічної міцності. За секційними даними, АВВА є причиною смерті в 2–2,7 % усіх автопсій.

При патологоанатомічному дослідженні у хворих з АВВА виявляють типове кістозне переродження медії аорти, мукоїдну речовину і руйнування еластичних волокон. Руйнування еластичних волокон, відкладення мукополісахаридоподібної речовини та кістозні порушення найчастіше виявляються при синдромі Марфана або при недиференційованій дисплазії сполучної тканини (ДСТ), а також при ануло-аортальній ектазії. Однак кістозне переродження медії — загальна ознака розширення аорти при багатьох станах, включаючи ДАК. У 75 % хворих із ДАК, яким виконали протезування АК, при дослідженні матеріалу біопсії виявили кістозний некроз медії висхідної аорти порівняно з 14 % хворих з тристулковими АК, що піддавалися подібній хірургічній операції [26].

Найбільш небезпечні ускладнення АА — її розшарування і розрив. Приблизно у 70 % хворих розрив, який є початком аневризми, виявляється у висхідній частині, у 10 % випадків його знаходять у дузі, у 20 % — у низхідній частині грудної аорти. У рідкісних випадках спостерігається надрив інтими черевної аорти [9]. Дані про частоту цього ускладнення не однорідні. Поширеність його становить 5–20 випадків на 1 млн населення за рік. У США щороку діагностується 2000 випадків АА. При розтині трупів раптово померлих від нетравматичних причин АА виявляється в 1,5 % випадків.

Розшарування аорти — найчастіша катастрофа серед гос-

трих захворювань аорти. Летальність від розривів аорти становить 40–90 %, а кількість РА постійно збільшується [13]. За відсутності лікування рання смертність при розшаруванні становить 1 % на годину в перший день, 75 % — протягом двох тижнів і понад 90 % — протягом першого року [23].

Ризик розриву АА зростає зі збільшенням її діаметра до 6 см і більше (особливо на фоні підвищеного тиску). В одному з великих досліджень, розриви в подібних випадках спостерігалися у 51 % хворих, причому в усіх була АГ [4]. За даними J. A. Elefteriades (2008) [11], коли аневризма грудного відділу аорти досягає 6 см у діаметрі, її міцність зменшується в 10-кратному розмірі і 34 % пацієнтів мають розшарування або розриви аорти, які найчастіше провокуються фізичними навантаженнями [23].

Захворювання, що призводять до розриву та розшарування висхідної аорти, крім синдрому Марфана, включають синдром Елерса — Данлоса, вроджений ДАК, коарктацію аорти, синдром Тернера, гігантоклітинний аортит і рецидивний поліхондрит. Відзначено також зв'язок з вагітністю — половина всіх випадків розшарування стінки аорти у жінок до 40 років виникали під час вагітності, найчастіше у третьому триместрі.

Крім того, описані випадки АА після терапевтичних або хірургічних процедур, включаючи ті з них, коли в аорту вводять пристрої для контрапульсації або канюлізують аорту чи її основні гілки. Однак існує думка, що ятрогенна АА — рідкісне ускладнення. Так, при ретроспективному аналізі було встановлено, що після операції на серці аневризма розви-



вається лише в 0,12–0,16 % випадків [34].

Подібно до гострого інфаркту міокарда, раптової серцевої смерті та зупинки серця, аневризма схильна до циркадного і сезонного ритмів. Вона частіше розвивається в ранкові години і в зимові місяці року. Ці зміни зазвичай корелюють з фізіологічними коливаннями рівня артеріального тиску [19].

Артеріальна гіпертензія, стоншення стінки судини та розширення аорти — найважливіші фактори, які збільшують напруження в стінці, що призводить до розриву або РА. Діаметр аорти — показник ризику, але він не завжди збільшений. При ДСТ розширення аорти понад нормальні межі виникає у 10–40 %. Запропоновано формулу для розрахунку щорічного ризику виникнення ускладнень [4]:

$$\begin{aligned} \ln = & -21,055 + 0,0093B + \\ & + 0,842B + 0,643D_{HA} + \\ & + 0,405D_{CA}, \end{aligned}$$

де  $B$  — вік;  $B$  — біль;  $D_{HA}$  — діаметр низхідної аорти;  $D_{CA}$  — діаметр черевної аорти.

Як уже було наголошено, РА у людей старших вікових груп зазвичай виникає на тлі атеросклерозу, АГ виявляється приблизно у 84 % хворих із РА [6; 16]. Пік частоти РА доводиться на 6–7-ме десятиліття життя, при цьому чоловіки страждають у 2–3 рази частіше, ніж жінки. Провокуючими чинниками є гіпертонічний криз, інтенсивні фізичні навантаження, травми грудної клітки, ятрогенні фактори. Розшарування висхідного відділу аорти діагностується у 70–80 % морфологічно підтверджених випадків під час операції або на автопсії [25].

Сьогодні серед причин РА у пацієнтів працездатного віку

(30–50 років) визначають синдром Гзеля — Ердгейма — РА внаслідок її мадіанекрозу без ознак атеросклеротичного ураження стінки судини [32]. За даними А. Р. Вергун (2001) [24], останніми роками він став «лідером» серед нозологічних форм РА у молодих людей, значно випередивши за кількістю випадків неспецифічний аортоартеріт і синдром Марфана [34]. При даному синдромі переважно уражається висхідна аорта. Етіологія синдрому Гзеля — Ердгейма остаточно не з'ясована.

Неспецифічний аортоартеріт НАА — хвороба молодих людей, частіше чоловіків, із характерним ураженням інтими грудної, рідше — черевної аорти у вигляді утворення білястих циркулярних бляшок навколо вічка великих артерій, що відгалужуються від аорти, та відрізняються від атеросклеротичних бляшок за кольором і консистенцією. Ураження дуги та її гілок деякі автори пропонують розглядати як окрему нозологічну форму із чітко специфічною симптоматикою — аортит дуги (синдром Такаюсу) [32].

Діагностика АА, незважаючи на швидкий ріст нових візуалізаційних методів і методик, є досить складною. За даними більшості дослідників, правильний діагноз встановлюється лише у 50 % випадків [31]. Правильний діагноз РА визначається ще рідше — лише у третині випадків [5; 9].

Клінічна картина та діагностика аневризми залежать від її локалізації, розмірів, форми та напрямів зростання.

Частим симптомом АВВА є систолічний шум, який при аневризмах висхідної аорти і дуги аорти вислуховується у другому міжребер'ї праворуч

від грудини, нерідко відзначається недостатність АК із діастолічним шумом на аорті. У 90 % випадків аномалія аорти визначається на оглядовій рентгенограмі грудної клітки [14; 21]. За даними Y. Kodolitsch et al. (2004) [7], чутливість рентгенографії при виявленні як аневризми, так і її ускладнень (розшарування, розриви, тромбози) сягає 64 %, а специфічність — 86 %, причому при ураженні висхідної аорти чутливість дорівнює 47 %, дистальної — 77 %. На підставі отриманих даних авторами було зроблено висновок про обмеженість інформативності рентгенографії аорти, особливо висхідного відділу, й особливо при «гострій аортальній хворобі», що диктує необхідність проведення контрастної томографії, чутливість і специфічність якої сягає 92 та 98 % відповідно [31]. Комп'ютерна томографія дозволяє визначити локалізацію і розміри аневризми, наявність у порожнині аневризматичного мішка тромботичних мас [1; 19; 27; 35].

За наявними в літературі повідомленнями, трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) дозволяє виявляти 80 % РА із специфічністю 95 % [14]. Сьогодні особливу роль у діагностиці РА відводять черезстравохідній ехокардіографії (ЧСЕхоКГ), яку вважають одним із найінформативніших і точних методів [19]. Так, за деякими даними, діагностична чутливість і специфічність ЧЕхоКГ відповідно становили 94 і 98 %, що не поступається аналогічним показникам комп'ютерної томографії (83 і 100 % відповідно) й аортографії (88 і 94 % відповідно) [3].

«Золотим стандартом» серед діагностичних методів є ангиографія. Але це дорогий ін-



вазивний метод, небезпечний своїми ускладненнями. Саме тому клініцисти не завжди використовують його при підозрі РА, особливо за відсутності клінічних проявів або при атипичній симптоматиці. Діагноз може бути підтверджений при КТ та МРТ [14; 21].

Лабораторні дані зазвичай неінформативні. Унаслідок крововтрати у несправжній просвіті аорти або в розрив у хворого може розвинути анемія. Можливий помірний лейкоцитоз до 10 000–14 000 на 1 мл. Унаслідок гемолізу у несправжньому просвіті можуть підвищуватися рівні лактатдегідрогенази і білірубину.

Інформативною може виявитися ЕКГ у тому сенсі, що показує відсутність ішемічних змін у хворого з сильними болями в грудях. Це має наштотувати на думку про розшарування АА. Однак, як уже зазначалося вище, при ятрогенних розшаруваннях ішемія може бути яскраво виражена. Отже, наявність ішемічних змін не виключає діагнозу АА.

Методи КТ, МРТ й ангіографія — вельми інформативні, проте потребують, щоб хворий знаходився у відносно стабільному стані [7; 21; 31]. Часто КТ застосовують для діагностики захворювань грудної аорти. Цей метод є неінвазивним і особливо корисний для виявлення інтрамуральної гематоми та перфоруєчих атеросклеротичних виразок грудного відділу аорти. Крім того, КТ дозволяє виявити АА у вигляді двох каналів у просвіті силуету аорти. Однак діагностична точність КТ, у кращому випадку, становить 85 %. Ця процедура потребує застосування внутрішньовенних контрастних середовищ, які у деяких хворих викликають погіршення функції нирок. Найчастіше КТ

застосовується для спостереження за хворими з уже встановленим діагнозом АА, які отримують консервативне лікування.

Високу точність і специфічність щодо діагностики можливого РА має МРТ [15; 20]. Цей метод дає відмінне зображення і дозволяє точно визначити місце розриву інтими. Крім того, він дає можливість вивчати стан основних гілок аорти, не вдаючись до використання внутрішньовенних контрастів. Додаткові відомості, які можуть бути отримані за допомогою МРТ, — це інформація про стан АК, перикарда та функції лівого шлуночка.

Аортографія є остаточним методом діагностики розшарування АА і зазвичай виконується усім хворим, які направляються на операцію [14; 22]. Вона дозволяє виявити локалізацію розшарування, його протяжність і цілість основних артеріальних стовбурів, що відходять від аорти. У більшості випадків удається виявити як несправжній, так і справжній просвіти аорти. Ознаками розшарування на ангіограмі є лінійне просвітлення, яке відповідає інтимі та медії аорти, що розділяє два канали, розділення колонки контрастної речовини і зворотний потік крові або стаз в аорті. Чутливість і специфічність аортографії становить 77–88 і 95 % відповідно. Так, несправжній хід візуалізується у 87 % хворих, інтимальний шматок — у 70 % і місце початкового розриву інтими — лише у 50 % пацієнтів з РА [27; 35].

Зважаючи на те, що РА пов'язане з високою смертністю, нині триває активний пошук лабораторних маркерів гострого ушкодження аорти, які можуть бути ранніми додатко-

вими критеріями цього небезпечного стану.

Кількома авторами було запропоновано визначення в крові гладком'язового міозину стінки аорти (D-димер) [8]. Було обстежено 200 пацієнтів з підозрою на РА, з яких у 87 пацієнтів було підтверджено цей діагноз, а у 133 було діагностовано інші серцеві катастрофи, такі як інфаркт міокарда, легенева емболія тощо. За даними дослідження було зроблено висновок, що рівень цього маркера менше 500 нг/мл дозволяє виключити протягом перших 24 год від початку захворювання гостре розшарування з коефіцієнтом імовірності 0,07 [18].

Таким чином, незважаючи на накопичену велику кількість інформації щодо АА, досі недостатньо вивчені механізми її виникнення та ускладнень, роль серцево-судинного ремоделювання у прогнозі захворювання, не оцінені достатньою мірою можливості консервативної терапії, нечітко визначені предиктори розшарування, не визначена тактика лікування при стабільному перебізі аневризми в різних вікових категоріях хворих, що зумовлює доцільність детального вивчення цих питань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – N 29. – P. 2873–2926.

2. Aburawi E. H. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome / E. H. Aburawi, J. O'Sullivan // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 376–379.



3. *Ambulatory* follow-up of aortic dissection by transesophageal two-dimensional and color-coded Doppler echocardiography / S. Mohr-Kahaly, R. Erbel, H. Rennolet [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 80 (1). – P. 24–33.
4. Aortic diameter  $\geq 5.5$  cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) / L. A. Pape, T. T. Tsai, E. M. Isselbacher [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. (10). – P. 7–1120.
5. *Booher A. M.* Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm / A. M. Booher, K. A. Eagle // *American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 162 (1). – P. 38–47.
6. *Characteristics* of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms-smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses / S. Blunder, B. Messner, T. Aschacher [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 220 (2). – P. 355–361.
7. *Chest* radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome / Y. von Kodolitsch, C. A. Nienaber, C. Dieckmann [et al.] // *Am J Med*. – 2004. – Vol. 116 (2). – P. 7–73.
8. *Clinical* features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990) / P. C. Spittell, J. A. Jr. Spittell, J. W. Joyce [et al.] // *Mayo Clin. Proc*. – 2002. – Vol. 77 (3). – P. 296.
9. *Diagnosis* of Acute Aortic Dissection by D-Dimer The International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) / S. Toru, A. Distanto, A. Zizza [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2702–2707.
10. *Diseases* of the Aorta and Trauma to the Aorta and the Heart / C. A. Nienaber, I. Akin, H. Eggebrecht [et al.] // *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. – 2009. – P. 1173–1183.
11. *Elefteriades J. A.* Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook / J. A. Elefteriades, J. Yale // *Biol Med*. – 2008. – Vol. 81 (4). – P. 175.
12. *Elevation* of Matrix Metalloproteinases in Different Areas of Ascending Aortic Aneurysms in Patients with Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves / A. M. Salah, F. Noack, K. Schoellermann [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 7.
13. *Guidelines* for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/ STS/SVM // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55 (6). – P. 27–129.
14. *Weinsaft J. W.* Impact of imaging methodology on measurements of aortic size in patients with thoracic aortic aneurysms — results from the gentac imaging database / J. W. Weinsaft // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 55 (10). – P. 162–1517.
15. *Interdisciplinary* expert consensus document on management of type B aortic dissection / R. Fattori, P. Cao, P. De Rango [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2013. – Vol. 61 (16). – P. 1661–1678.
16. *Jondeau G.* Genetics of thoracic aortic aneurysms / G. Jondeau, C. Boileau // *Curr. Atheroscler. Rep*. – 2012. – Vol. 14 (3). – P. 219–226.
17. *Lilly L. S.* Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / L. S. Lilly // *Elsevier Health Sciences*. – 2012. – Vol. 1. – 320 p.
18. *Novel* Measurement of Relative Aortic Size Predicts Rupture of Thoracic Aortic Aneurysms / R. R. Davies, A. Gallo, M. A. Coady [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81 (1). – P. 169–177.
19. *Patel P. D.* Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection / P. D. Patel, R. R. Arora // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. – 2008. – Vol. 2 (6). – P. 68–439.
20. *Pasta S.* Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve / S. Pasta, A. Rinaudo, A. Luca [et al.] // *Journal of Biomechanics*. – 2013. – Vol. 46 (10). – P. 1729–1738.
21. *The need* for standardized methods for measuring the aorta: experience from the national registry of genetically triggered thoracic aortic aneurysms (gentac) / F. M. Asch, S. Prakash, R. Devereux [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2014. – Vol. 63 (12). – P. 172–173.
22. *Thoracic* Aortic Aneurysm and Dissection / J. Z. Goldfinger, J. L. Halperin, M. L. Marin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2014. – Vol. 64 (16). – P. 1725–1739.
23. *Аневризма* аорты: факторы, определяющие прогноз / Г. В. Мясников, В. М. Роговский, А. П. Славушевич [и др.] // *Therapia*. – 2011. – № 2. – С. 55.
24. *Вергун А. Р.* Синдром Гзеля — Эрдгейма: расслоение аорты вследствие ее медианекроза / А. Р. Вергун // *Український медичний часопис*. – 2001. – № 2 (22). – С. 55–58.
25. *Воспалительный* процесс стенки аорты как патогенетическое звено формирования аневризмы / Е. В. Руденко, В. П. Захарова, И. И. Комар [и др.] // *Світ медицини та біології*. – 2009. – № 8. – С. 46–49.
26. *Двустворчатый* аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты. Часть I: Анатомические особенности и этиопатогенез / Н. Д. Гаврилюк, В. Е. Успенский, О. Б. Иртюга, М. Л. Гордеев // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. – 2013. – № 4. – С. 5–11.
27. *Шармазанова Е. П.* Клинико-рентгенологическая диагностика аневризм грудного отдела аорты и их осложнений / Е. П. Шармазанова, Н. А. Бортный // *Медицина неотложных состояний*. – 2008. – № 3 (16). – С. 117–121.
28. *Исследование* функциональных свойств гладкомышечных клеток при аневризме аорты / Д. А. Костина, И. В. Воронкина, Л. В. Смагина [и др.] // *Цитология*. – 2013. – Т. 55 (10). – С. 727–731.
29. *Кемм Д. А.* Болезни сердца и сосудов. Руководство европейского общества кардиологов / Д. А. Кемм, Л. Ф. Томас, П. В. Серруис. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
30. *Клінічне* застосування ехокардіографії. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики кардіологів України і Української асоціації фахівців з ехокардіографії / В. М. Коваленко, Ю. А. Іванів, О. О. Крахмалова [та ін.]. – Львів, 2010. – 100 с.
31. *Мультиспиральная* компьютерная томография в неотложной диагностике расслаивающей аневризмы аорты / В. Е. Савелло, И. В. Басек, К. А. Андрейчук [и др.] // *Скорая медицинская помощь*. – 2012. – № 3. – С. 31–38.
32. *Особенности* морфогенеза аневризм грудной аорты разной этиологии / В. П. Захарова, И. И. Комар, Л. Л. Ситар [и др.] // *Світ медицини та біології*. – 2008. – № 2. – С. 56–59.
33. *Осовська Н. Ю.* Аномальні хорди шлуночків як прояв синдрому сполучнотканинної дисплазії серця



/ Н. Ю. Осовська, В. К. Серкова // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 88–91.

34. *Причини формування анеризми грудного отдела аорты* / Е. Б. Лунева, В. Е. Успенский, Л. Б. Митрофанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 99. – С. 19–22.

35. *Странин В. Г. Рентгенхирургическая диагностика аневризм восходящей дуги аорты* / В. Г. Странин, Н. А. Чигогидзе, И. Ф. Хадж Мусса // Клиническая медицина. – 2009. – № 3. – С. 8–11.

## REFERENCES

1. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Di Bartolomeo R., Eggebrecht H., Evangelista A., Falk V., Frank H., Gaemperli O., Grabenwöger M., Haverich A., Jung B., John Manolis A., Meijboom F., Nienaber C.A., Roffi M., Rousseau H., Sechtem U., Sirnes P.A., von Allmen R.S., Christiaan J.M. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2014; 29: 2873-2926.
2. Aburawi E.H., O'Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome. *European Heart Journal* 2007; 28: 376-379.
3. Mohr-Kahaly S., Erbel R., Rennolet H. et al. Ambulatory follow-up of aortic dissection by transesophageal two-dimensional and color-coded Doppler echocardiography. *Circulation* 2003; 80 (1): 24-33.
4. Pape L.A., Tsai T.T., Isselbacher E.M. et al. Aortic diameter  $\geq 5.5$  cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2007; 116 (1): 7-1120.
5. Booher A.M., Eagle K.A. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *American Heart Journal* 2011; 162 (1): 38-47.
6. Blunder S., Messner B., Aschacher T. et al. Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms-smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses. *Atherosclerosis* 2012; 220 (2): 355-361.
7. Von Kodolitsch Y., Nienaber C.A., Dieckmann C. et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med* 2004; 116 (2): 7-73.
8. Spittel P.C., Spittell J.A.Jr., Joyce J.W. et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77 (3): 296.
9. Toru S., Distanto A., Zizza A. et al. Diagnosis of Acute Aortic Dissection by D-Dimer The International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio). *Circulation* 2009; 119: 2702-2707.
10. Nienaber C.A., Akin I., Eggebrecht H. et al. Diseases of the Aorta and Trauma to the Aorta and the Heart. *The ESC textbook of cardiovascular medicine* 2009: 1173-1183.
11. Elefteriades J.A., Yale J. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Biol Med* 2008; 81 (4): 175.
12. Salah A.M., Noack F., Schoellermann K. et al. Elevation of Matrix Metalloproteinases in Different Areas of Ascending Aortic Aneurysms in Patients with Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves. *The Scientific World Journal* 2012; 2012: 7.
13. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55 (6): 27-129.
14. Weinsaft J.W. Impact of imaging methodology on measurements of aortic size in patients with thoracic aortic aneurysms — results from the gentac imaging database. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (10): 162-1517.
15. Fattori R., Cao P., De Rango P. et al. Interdisciplinary expert consensus document on management of type B aortic dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (16): 1661-1678.
16. Jondeau G., Boileau C. Genetics of thoracic aortic aneurysms. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14 (3): 219-226.
17. Lilly L.S. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. *Elsevier Health Sciences* 2012; 1: 320.
18. Davies R.R., Gallo A., Coady M.A. et al. Novel Measurement of Relative Aortic Size Predicts Rupture of Thoracic Aortic Aneurysms. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; 81 (1): 169-177.
19. Patel P.D., Arora R.R. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2008; 2 (6): 68-439.
20. Pasta S., Rinaudo A., Luca A. et al. Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Journal of Biomechanics* 2013; 46 (10): 1729-1738.
21. Asch F.M., Prakash S., Deveaux R. et al. The need for standardized methods for measuring the aorta: experience from the national registry of genetically triggered thoracic aortic aneurysms (gentac). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (12): 172-173.
22. Goldfinger J.Z., Halperin J.L., Marin M.L. et al. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (16): 1725-1739.
23. Miasnikov G.V., Rogovskiy V.M., Slavushevich A.P. et al. Aneurysm of aorta: The factors which determine forecast. *Therapia* 2011; 2: 55.
24. Vergun A.R. Gsel-Erdheim syndrome: aortic dissection due to its median necrosis. *Ukrainskyi medychny chasopys* 2001; 2 (22): 55-58.
25. Rudenko Ye.V., Zakharova V.P., Komar I.I. et al. Inflammatory process of the aortic wall as a pathogenetic chain of aneurysm formation. *Svit medytsyny ta biologii* 2009; 8: 46-49.
26. Gavriiliuk N.D., Uspenskiy V.Ye., Irtyuga O.B., Gordeyev M.L. Bicuspid aortic valve and dilation of ascending part of aorta. Chast I: *Anatomicheskie osobennosti i etiopatogenez. Biulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V. A. Almazova* 2013; 4: 5-11.
27. Sharmazanova E.P., Bortnyy N.A. Clinical and X-ray diagnosis of thoracic aorta aneurysms and their complications. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2008; 3: 16.
28. Kostina D.A., Voronkina I.V., Smagina L.V. et al. Studying functional properties of smooth muscle cells in the aortal aneurysm. *Tsitologiya* 2013; 55 (10): 727-731.
29. Kemm D.A., Tomas L.F., Serruis P.V. *Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo evropeyskogo obshchestva kardiologov*. [Disease of the heart and vessels. Guidelines on the European Society of Cardiology] Moscow, GEOTAR-Media 2011, 1480 p.





30. Kovalenko V.M., Ivaniv Yu.A., Krakhmalova O.O. et al. *Klinichne zastosuvannia ehokardiografii. Rekomendatsii robochoi grupy z funktsionalnoi diagnostyky kardiologiv Ukrainy i Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z ehokardiografii* [Clinical application of echocardiography. The recommendations of the working group of functional diagnostics of Ukrainian Cardiologists and Ukrainian Association of Echocardiography], Lviv, 2010. 100 p.

31. Savello V.Ye. Multislice computed tomography in the diagnosis of acute aortic dissection. *Skoraya meditsinskaya pomoshch* 2012; 3: 31-37.

32. Zakharova V.P., Komar I.I., Sitar L.L. et al. Features of thoracic aorta aneurysms morphogenesis of different aetiology. *Svit meditsini ta biologii* 2008; 2: 56-59.

33. Osovska N.Yu., Syerkova V.K. Abnormal ventricular chord as a manifestation of the syndrome of connective

disease heart dysplasia. *Ukrainskyy kardiologichnyy zhurnal* 2007; 2: 88-91.

34. Lunyova Ye.B., Uspenskiy V.Ye., Mitrofanova L.B. et al. The reasons for the formation of an aneurysm of the thoracic aorta. *Rossiyskiy kardiologicheskyy zhurnal* 2013; 99: 19-22.

35. Stranin V.G., Chigogidze N.A., Hadzh Mussa I.F. X-ray surgical diagnostics aneurysm of the ascending aorta. *Klinicheskaya meditsina* 2009; 3: 8-1.

Надійшла 5.02.2015

Рецензент проф. Р. Й. Лекан

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616.361+616.366-003.7-072.1-089.819

М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, О. І. Литвин,  
В. П. Шкарбан, В. П. Михальчевський, А. А. Скумс

## УШКОДЖЕННЯ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Національний інститут хірургії та трансплантології  
ім. О. О. Шалімова НАМН України, Київ, Україна

УДК 616.361+616.366-003.7-072.1-089.819

М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, А. И. Литвин, В. П. Шкарбан, В. П. Михальчевский,  
А. А. Скумс

### ПОВРЕЖДЕНИЕ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова НАМН Украины,  
Киев, Украина

Проанализированы виды и механизмы повреждений желчных протоков после лапароскопической холецистэктомии, методы и результаты их коррекции у 187 больных. Отмечено преобладание полных повреждений протоков с потерей участка протока (72,5 %), причем высокого уровня (типы III, IV и V по Н. Bismuth у 75,8 % больных). Определено значение малоинвазивных вмешательств при лечении малых и частичных видов повреждений. Операцией выбора в случаях полных повреждений желчных протоков является формирование высокого гепатикоюностомоза.

**Ключевые слова:** лапароскопическая холецистэктомия, повреждение желчного протока, гепатикоюностомия.

UDC 616.361+616.366-003.7-072.1-089.819

M. Yu. Nychitaylo, A. V. Skums, O. I. Lytvyn, V. P. Shkarban, V. P. Mikhalchevskiy, A. A. Skums  
BILE DUCT INJURIES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** Due to high incidence of bile duct injuries (BDI) during the laparoscopic cholecystectomy, there is a need to define types and mechanisms of BDI, methods and results of their treatment, to determine the role of miniinvasive procedures for the treatment of small and partial types of BDI.

**Objectives.** Analyzing the experience of treatment of BDI during LC and development of guidelines for their management.

**Methods.** For a period from 1993 to 2014 in O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology 187 patients with BDI during LC were treated, 158 women and 29 men at the age 24–74. Intraoperatively the BDI were identified in 40 (21.4%) of patients, in 147 (78.6%) — in the postoperative period (from 3 days to 2 years).

**Results.** Major BDI were identified in 140 patients: 27 — partial, 113 — complete. In 11 patients combined BDI and vascular injuries were identified, predominantly of right hepatic artery. The analysis of complete BDI revealed the prevalence of high types III, IV, and V (Bismuth) — in 113 (75.8%) of patients.

In the cases of small or partial BDI, the miniinvasive procedures were preferred (PTBD, ERCP), if needed — relaparoscopy. The patients with major lateral or complete BDI, with extended stenosis required surgical correction. The method of choice in this category of patients is the high hepaticojunostomy, in both cases — intraoperative detection of BDI or in late postoperative period.

Satisfactory results were obtained in 177 (94.9%) of patients. Two patients (1.1%) died.

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, bile duct injury, hepaticojunostomy.

Лапароскопічна холецистектомія — стандартне оперативне втручання у лікуванні жовчнокам'яної хвороби й одна з найпоширеніших хірургічних операцій у Європі та світі. Однак запровадження лапа-

роскопічної методики сприяло суттєвому (у 2–5 разів) збільшенню частоти ушкоджень магістральних жовчних проток порівняно з відкритою технікою операції — до 0,3–2 % [1; 2]. Незважаючи на суттєвий

прогрес у діагностиці та лікуванні даного найбільш грізного ускладнення операції, проблема досі не втратила своєї актуальності у зв'язку з тривалим високим рівнем показників незадовільних результатів та



якості життя пацієнтів. Враховуючи значущість питань, пов'язаних з профілактикою та лікуванням ушкоджень жовчних проток, вони постійно знаходяться у центрі уваги EAES, IHPBA та інших провідних світових хірургічних організацій.

**Мета** роботи — аналіз набутого досвіду лікування ушкоджень жовчних проток під час лапароскопічної холецистектомії та розробка рекомендацій щодо їх корекції.

### Матеріали та методи дослідження

За період з травня 1993 р. по грудень 2014 р. у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України знаходилися на лікуванні 187 хворих із ненавмисними ушкодженнями жовчних проток при виконанні лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). Зазначену групу хворих утворили 158 жінок і 29 чоловіків у віці від 24 до 74 років. Інтраопераційно ушкодження жовчних проток були виявлені у 40 (21,4 %) хворих, а у 147 (78,6 %) — у післяопераційному періоді в термін від 3 днів до 2 років.

У роботі використана модифікована нами класифікація, яка передбачає розподіл усіх ушкоджень на малі та великі. Зокрема, серед великих виділяємо часткові (крайове ушкодження) та повні (перерізання та вирізання сегмента протоки). Характеризуючи повні ушкодження, використовували класифікацію стриктур жовчних проток за Н. Bismuth. Крім того, серед великих ушкоджень виокремлюємо комбіновані ушкодження проток із судинами печінково-дванадцятипалої зв'язки (переважно правої печінкової артерії). Методологічно класифікація суттєво не відрізняється від запропонованих класифікацій EAES і АТОМ [2; 3].

За підозри на наявність ушкодження жовчної протоки використовуємо діагностичний

алгоритм, який включає як загальноприйняті методи дослідження (лабораторні, УЗД), методи прямого контрастування жовчовивідних шляхів (ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, черезшкірна-черезпечінкова холангіографія або фістулохолангіографія) та магнітно-резонансну панкреатохолангіографію, так і спеціальні, спрямовані на вивчення стану судин печінки (спірально комп'ютерна томографія з внутрішньовенним посиленням і 3D-реконструкцією судин, ангиографія).

### Результати дослідження та їх обговорення

Характер ушкодження жовчних проток під час лапароскопічної операції встановлено у 149 зі 187 хворих (табл. 1). Окрема група пацієнтів (n=56) направлена до клініки після однієї або кількох безуспішних спроб корекції ушкоджень, тому з цього приводу у 38 травмованих хворих установити вихідний їх характер було неможливо. Зовнішнє або внутрішньочеревне підтікання жовчі внаслідок резидуального холедохолітазу (малі ушкодження) спостерігали у 9 хворих. Великі ушкодження відмічено у 140 пацієнтів: у 27 — часткові, у 113 — повні. В 11 хворих діагностовані комбіновані (поєднані) ушкодження жовчних проток і судин печінково-дванадцятипалої зв'язки, переважно правої печінкової артерії.

Частіше за інші (108 випадків — 72,5 %) спостерігали «класичний» варіант (за А. М. Davidoff) ушкодження жовчної протоки, який виникає внаслідок помилкової ідентифікації трубчастих структур печінково-дванадцятипалої зв'язки. До цього призводить низький початок виділення шийки жовчного міхура та вихід на загальну жовчну протоку, яку помилково ідентифікують як міхурову, кліпують і перерізають. У подальшому загальну печінкову протоку виділяють у проксимальному напрямку, кліпують і перерізають нижче або вище конфлюенсу часточкових печінкових проток. У 41 (27,5 %) спостереженні зафіксовано технічні похибки, зокрема, надмірне застосування електрокоагуляції поблизу жовчних проток, спроби припинити кровотечу в умовах поганої візуалізації та ін. Наслідком електротермічного ушкодження може бути перфорація стінки жовчної протоки протягом перших 2–3 днів після операційного періоду або ж формування стриктур у віддаленому періоді. До неспроможності кукси міхурової протоки в нашому дослідженні призводила нарастаюча жовчна гіпертензія, наявна при недіагностованому холедохолітазі.

Аналіз повних ушкоджень продемонстрував переважання високих типів III, IV та V за Н. Bismuth — у 113 (75,8 %) хворих.

У разі своєчасної діагностики підтікання жовчі внаслідок

Таблиця 1

**Види ушкоджень жовчних проток під час лапароскопічної холецистектомії**

Вид ушкодження	абс. (%)
Резекція сегмента протоки	92 (61,8)
Перерізання протоки	16 (10,7)
Електроопік стінки жовчної протоки	7 (4,7)
Кліпування жовчної протоки	9 (6,0)
Ушкодження правої додаткової протоки	5 (3,4)
Неспроможність кукси міхурової протоки	9 (6,0)
Післяопікова стриктура	11 (7,4)
Усього	149 (100,0)



Таблиця 2

**Малоінвазивні втручання  
в лікуванні ушкоджень жовчних проток**

Вид втручання	абс.
Пункція та дренивання рідинних скупчень у печінці й черевній порожнині під контролем УЗД	52
ЕПСТ, видалення конкрементів	9
ЕПСТ, ендобіліарне стентування	8
ЕПСТ, назобіліарне дренивання	2
Черезшкірна-черезпечінкова холангіостомія	12
Ендобіліарне стентування з черезшкірного доступу	5
Релапароскопія, дренивання жовчних проток	4
Релапароскопія, видалення кліпси зі стінки жовчної протоки	4
Усього	96

Примітка. ЕПСТ — ендоскопічна папілосфінктеротомія.

малих і часткових ушкоджень перевагу віддавали малоінвазивним методикам із черезшкірного й ендоскопічного доступів, за показаннями — релапароскопії. Крім того, малоінвазивні втручання застосували у 67 хворих на етапах періопераційного ведення як допоміжні заходи для ліквідації ускладнень, що виникли (табл. 2).

Хворі з великими латеральними та повними ушкодженнями, а також стенозами жовчних проток з великою протяжністю потребували хірургічної корекції після розпізнання травми пізніше 48 год з моменту ЛХЕ. При розвитку жовчного перитониту хірургічна корекція мала етапний характер: спочатку виконували зовнішнє дренивання жовчних проток, потім — за 1–2,5 міс. — реконструктивний етап (табл. 3).

Операцією вибору в даній категорії хворих вважаємо формування «високого» гепатикоєюноанастомозу як у разі інтраопераційного виявлення ушкодження, так і у віддаленому післяопераційному періоді. Після вивчення віддалених результатів було зроблено висновок про недоцільність формування біліо-біліарного, а також будь-якого іншого біліо-дигестивного анастомозу, враховуючи високий ризик роз-

витку стриктури. При первинних операціях методи тимчасового або постійного дренивання анастомозів не застосовуємо.

Тактика лікування хворих з комбінованими ушкодженнями жовчних проток і судин залежала від перебігу захворювання та характеру ускладнень, що виникли. У більшості хворих (74,2 %) спостерігали компенсацію артеріального кровопостачання частки печінки за рахунок колатералей, тому адекватним обсягом хірургічного втручання у них було формування гепатикоєюноанастомозу. У 25,8 % хворих виконали резекцію печінки у зв'язку з її абсцедуванням або атрофією. Задовільні результати отримано у 177 (94,9 %) хворих. Померли 2 (1,1 %) пацієнти.

Корекцію ушкоджень жовчних проток слід виконувати у спеціалізованих центрах, які мають досвід їх лікування, на основі мультидисциплінарного підходу спільними зусиллями хірурга, спеціалістів з ультразвукової діагностики, інтервенційної радіології та ендоскопії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bile duct injuries associated with laparoscopic and open cholecystectomy: Sixteen-year experience / J.-S. Wu, C. Peng, X.-H. Mao, P. Lv // *World J*

Таблиця 3  
**Хірургічна корекція повних  
ушкоджень жовчних проток**

Характер оперативного втручання	Кількість
Біліо-біліарний анастомоз	3
Гепатикоєюностомія кінець-у-бік	5
Висока гепатикоєюностомія	70
Висока бігепатикоєюностомія	28
Резекція частки печінки	4
Холангіоеюностомія	3
Усього	113

*Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 28, N 13 (16). – P. 2374–2378.

2. ATOM, the all-inclusive, nominal EAES classification of bile duct injuries during cholecystectomy / A. Fingerhut, C. Dziri, O. J. Garden [et al.] // *Surg Endosc.* – 2013. – Vol. 27, N 12. – P. 4608–4619.

3. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) / M. Eikermann, R. Siegel, I. Broeders [et al.] // *Surg Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 3003–3039.

REFERENCES

1. Wu J.-S., Peng C., Mao X.-H., Lv P. Bile duct injuries associated with laparoscopic and open cholecystectomy: Sixteen-year experience. *World J Gastroenterol* 2007; 28; 13 (16): 2374–2378

2. Fingerhut A., Dziri C., Garden O.J., Gouma D., Millat B., Neugebauer E., Paganini A., Targarona E. ATOM, the all-inclusive, nominal EAES classification of bile duct injuries during cholecystectomy. *Surg Endosc* 2013; 27 (12): 4608-4619.

3. Eikermann M., Siegel R., Broeders I., Dziri C., Fingerhut A., Gutt C., Jaschinski T., Nassar A., Paganini A.M., Pieper D., Targarona E., Schrewe M., Shamiyeh A., Strik M., Neugebauer E.A.M. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2012; 26: 3003-3039.

Надійшла 1.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Грубнік



В. М. Ратчик, Н. В. Пролом, О. В. Зеленюк,  
Д. В. Орловський, С. О. Тарабаров

## ТАКТИЧНІ ПИТАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ І МАЛОІНВАЗИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ЖОВЧНОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБИ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ, Україна

УДК 616-089+616.381-072.1+616.366-003.7

В. М. Ратчик, Н. В. Пролом, А. В. Зеленюк, Д. В. Орловський, С. А. Тарабаров  
ТАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕША-  
ТЕЛЬСТВ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ, Україна

В отделении хирургии органов пищеварения ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за период 2010–2014 гг. лапароскопические операции выполнены 1339 больным с различными формами желчнокаменной болезни. Внедрены инструментальные методы до- и интраоперационного контроля состояния желчевыводящих протоков, одно- и двухмоментные лапароскопические, транспапиллярные и эндобилиарные вмешательства при холедохолитиазе. Сфинктеросберегающие вмешательства у больных с холедохолитиазом составили 28,1 %. Осложнения возникли в послеоперационном периоде у 15 (1,1 %) больных: кровотечение в брюшную полость — 7, желчеистечение — 6, ятрогенное повреждение гепатикохоледоха — 2. Летальных случаев не было.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз, лапароскопические операции, осложнения.

UDC 616-089+616.381-072.1+616.366-003.7

V. M. Ratchik, N. V. Prolom, O. V. Zelenyuk, D. V. Orlovskiy, S. O. Tarabarov  
TACTICAL QUESTIONS OF LAPAROSCOPIC AND MINI-INVASIVE INTERVENTION AT  
GALLSTONE DISEASE

Institute of Gastroenterology NAMS of Ukraine, Dnipropetrovsk, Ukraine

**Aim.** Development of treatment management and estimation of direct results at application of laparoscopic and endoscopic methods of treatment of gallstone disease.

**Material and methods.** 1143 patients with calculary cholecystitis and 196 patients — with choledocholithiasis and their complications were operated in the department of surgery of organs of digestion of the Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine for period 2010–2014.

**Results of researches.** The instrumental methods of co- and intraoperative control are inculcated the states of hepatopancreatobiliary zone, one-step and two-step laparoscopic, transpapillary and endobiliary interferences at choledocholithiasis. Sphincter-saving operation for patients with choledocholithiasis made up 28.1%. Complications took place in 15 (1.1%) patients: bleeding in an abdominal region — 7, bile leakage — 6, paratherapeutic damage of hepaticus — 2. There were no lethal cases.

**Conclusions.** Surgery of patients with a gallstone disease and choledocholithiasis with the use of laparoscopic one or two-stage management on the basis of sphincter-saving operation and mini-invasive puncture-draining operation improved results of treatment in 96% cases.

**Key words:** gallstone disease, choledocholithiasis, laparoscopic operations, complications.

Останніми роками у зв'язку з впровадженням малоінвазивних технологій змінилися підходи до тактики та техніки проведення операцій у хворих на калькульозний холецистит і холедохолітиаз [1]. Нові хірургічні втручання з використанням лапароскопічного обладнання дозволили суттєво змінити співвідношення між відкритими і лапароскопічними операціями, зменшити кількість ускладнень. Тим же часом частка та-

ких грізних із них, як ушкодження позапечінокових жовчних проток, залишається досить високою: 0,5–2,7 %, за даними зарубіжних авторів, і 0,2–1,75 %, згідно з даними вітчизняних хірургів [2; 3]. Також простежується прагнення багатьох авторів максимально знизити застосування ендоскопічної папілосфінтеротомії (ЕПСТ), що дозволяє у більшості пацієнтів зберегти сфінктерний апарат великого дуо-

денального сосочка й уникнути негативних наслідків двоетапної тактики [4].

Отже, незважаючи на розв'язання деяких проблем, розглядаються актуальні питання, які стосуються методик інтраопераційної ревізії жовчних шляхів, вибору оптимальних етапів корекції жовчовідтікання, способів контролю і закінчення операцій, профілактики інтра- та післяопераційних ускладнень [5; 6].



## Характер оперативних втручань у обстежених хворих

Оперативні втручання	n (%)
Калькульозний холецистит	
ЕРХПГ, ЛХЕ	50 (4,4)
ЛХЕ, інтраопераційна холангіографія	8 (0,7)
ЛХЕ	1067 (93,4)
ЛХЕ, зовнішнє дренивання ЗЖП	33 (2,4)
Конверсія	—
Холецистектомія	16 (1,4)
Лапаротомія, ХЕ, гепатикохоledoхоєюностомія з виключеною за Ру петлею тощої кишки	2 (0,2)
Усього	1143 (100)
Хоledoхолітіаз із хронічним калькульозним холециститом	
Сфінктерозберігаючі	—
ККХС + хоledoхолітотомія, БДСО, зовнішній дренаж ЗЖП	4 (2,04)
Ендоскопічна ретроградна БДСО з літекстракцією + ЛХЕ	12 (6,1)
ЛХЕ, літекстракція, БДСО, зовнішнє дренивання хоledoхо	39 (19,9)
Сфінктероруйнуючі	—
ЕПСТ, літекстракція + ЛХЕ, зовнішнє дренивання хоledoхо за Холстедом	101 (51,5)
ЕПСТ, літекстракція + ЛХЕ, хоledoхолітотомія, зовнішній дренаж ЗЖП	30 (15,3)
Конверсія	—
Лапаротомія, ХЕ, гепатикоєюностомія з вимкнутою за Ру петлею тощої кишки	10 (5,1)
Усього	196 (100)
<b>Разом</b>	<b>1339 (100)</b>

Примітка. Знак «+» відображає двоетапне хірургічне втручання.

**Мета** роботи — розробити тактику й оцінити безпосередні результати при застосуванні лапароскопічних й ендоскопічних методів лікування жовчнокам'яної хвороби.

### Матеріали та методи дослідження

У відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за період 2010–2014 рр. 1143 пацієнтам з приводу калькульозного холециститу (КХ) і 196 хворим з приводу хоledoхолітіазу та їх ускладнень виконано хірургічне лікування.

Інструментальна діагностика проводилася на апаратах УЗД (“Kransbuller Sonoscor 30”, Німеччина; “TOSHIBA XARIO SSA-660A”, Японія), за необхідності з подальшим застосуванням методів прямої візуалізації — ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ, фібродуоденоскоп з боковою оптикою — JF1T30 “Olympus”, Японія) і КТ (апарат “TOSHIBA AKVILION MULTI TSX 101A”, Японія). Інтраопераційну холангіографію виконували за допомогою рентгеноустановки “MCA PLUS” (Італія).

### Результати дослідження та їх обговорення

У 67 (5,9 %) пацієнтів із КХ з механічною жовтяницею, пов'язаною із загостренням процесу та його розповсюдженням на гепатодуоденальну зв'язку, з білірубінемією ( $41,3 \pm \pm 0,41$ ) мкмоль/л у доопераційному періоді проводили ЕРХПГ, а при її неможливості у 8 (0,7 %) хворих — інтраопераційну холангіографію. При виключенні наявності конкрементів у загальній жовчній протоці (ЗЖП) виконували лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ), а при дилатації ЗЖП більше 10 мм —

ЛХЕ із зовнішнім дрениванням ЗЖП за Холстедом (табл. 1).

У 39 (19,9 %) хворих на хоledoхолітіаз із КХ і білірубінемією менше 100 мкмоль/л лікування здійснювали одноментними методами: ЛХЕ з інтраопераційним контролем, ревізією і санацією позапечінкових жовчних проток. У 4 (2,0 %) хворих з білірубінемією більше 200 мкмоль/л виконували жовчовідведення шляхом кризьшкірної кризьпечінкової холангіостомії. Другий етап лікування — ЛХЕ, хоledoхолітотомія з літоекстракцією й антеградною

балонною дилатацією сфінктера Одді (БДСО), зовнішнім дрениванням ЗЖП.

Двоментні методи нами були використані у 143 (73,0 %) пацієнтів, при цьому сфінктерозберігаючі методи у вигляді ендоскопічної ретроградної БДСО з видаленням конкрементів кошиком Дорміа виконано у 12 (6,1 %) хворих (діаметр конкрементів ЗЖП — до 10 мм). Проведено ЕРХПГ з ЕПСТ, літоекстракцією, літотрипсією 131 (66,8 %) хворому, а другий етап — ЛХЕ з інтраопераційною холангіографією. У 101



(77,1 %) хворого з поодинокими конкрементами діаметром до 6 мм санацію ЗЖП здійснювали через куксу міхурової протоки. Наявність у 30 (22,9 %) хворих конкрементів ЗЖП більше 6 мм зумовлювала виконання супрадуоденальної холедохотомії з ревізією та літоекстракцією.

У ході лапароскопічних втручань конверсію виконано 18 (1,6 %) хворим. Причиною у 13 (1,2 %) хворих були деструктивні зміни жовчного міхура, у 3 (0,3 %) пацієнтів — холецистодуоденальна нориця, у 2 (0,2 %) — ятрогенна травма ЗЖП. У 8 (4,1 %) хворих з резидуальним холедохолітазом у післяопераційному періоді застосовано ендоскопічні транспаплярні методи екстракції конкрементів. Ефективність використання приведених методів сягала 96 %.

Ускладнення виникли в післяопераційному періоді у 15 (1,1 %) із 1339 хворих: кровотеча у черевну порожнину у 7 пацієнтів, жовчовитікання — у 6, ятрогенне ушкодження гепатикохоледоха — у 2. Летальних випадків не було.

У 7 (0,5 %) хворих у післяопераційному періоді діагностовано внутрішньочеревну кровотечу. Виконано релапароскопію, припинення кровотечі, санацію та дренажу черевної порожнини. У 2 випадках кровотеча була з передньої черевної стінки (з ділянки епігастрального порту), у 2 — після розділення спайкового процесу (з сальника) та у 3 — з додаткової артерії у зоні запального процесу гепатодуоденальної зв'язки в ділянці ложа жовчного міхура.

Жовчовитікання діагностовано у 6 (0,4 %) пацієнтів. У 4 випадках воно припинилося мимовільно в терміни від 2 до 5 діб (кількість жовчі за добу

близько 250 мл). У 2 хворих, після підтвердження цілісності магістральних проток (ЕРХПГ), виконана релапароскопія з кліпуванням додаткової протоки в ділянці ложа жовчного міхура.

Ушкодження гепатикохоледоха трапилося у 2 (0,1 %) пацієнтів і було виявлене під час операції, що призвело до виконання реконструктивного втручання: гепатикоєюностомії з вимкнутою довгою (60–90 см) петлею порожньої кишки за Ру.

### Висновок

Комплексне хірургічне лікування хворих на КХ і холедохолітаз із застосуванням лапароскопічної одно- або двомоментної тактики на основі сфінктерозберігаючих і сфінктероруйнівних втручань у 96 % випадків дозволяє поліпшити результати та забезпечити ефективність використання наведених методів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Алиев Ю. Г. Минилапаротомный доступ в хирургическом лечении желчекаменной болезни / Ю. Г. Алиев // Хирургия. – 2013. – № 3. – С. 95–97.
2. Nationwide epidemiological study of severe gallstone disease in Taiwan / J. Huang, C. H. Chang, J. L. Wang [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2009. – Vol. 22, N 9. – P. 117–119.
3. Нечитайло М. Е. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков / М. Е. Нечитайло, В. В. Грубник. – М., 2005. – 424 с.
4. Иващенко А. В. Некоторые вопросы эпидемиологии желчекаменной болезни у пациентов молодого возраста в свете 20-летнего опыта лапароскопической холецистэктомии / А. В. Иващенко // Клінічна хірургія. – 2012. – № 10. – С. 45–48.
5. Славин Л. Е. Лапароскопическая холецистэктомия / Л. Е. Славин // Практическая медицина. – 2010. – № 41. – С. 30–35.
6. Десятерик В. І. Діагностика та лікування гострих ускладнень жовчнокам'яної хвороби на тлі механічної

жовтяниці / В. І. Десятерик, О. В. Котов, Є. С. Шевченко // Український журнал хірургії. – 2014. – № 1 (24). – С. 140–147.

### REFERENCES

1. Aliyev Yu.G. Minilaparotomic access of surgery treatment of gallstone disease. *Khirurgiya* 2013; 3: 95-97.
2. Huang J., Chang C.H., Wang J.L. et al. Nationwide epidemiological study of severe gallstone disease in Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2009; 22 (9): 117-119.
3. Nychitaylo M.E. *Minimal'no invazivnaya khirurgiya patologii zhelchnykh protokov* [Minimum invasion surgery of pathology of bilious channels]. Moscow, 2005. 424 p.
4. Ivaschenko A.V. Some questions of epidemiology of gallstone disease for the patients of young age under 20-years-old experience of laparoscopic cholecystectomy. *Clinichna khirurgiya* 2012; 10: 45-48.
5. Slavin L.E. Laparoscopic cholecystectomy. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 41: 30-35.
6. Desyaterik V.I., Kotov O.V., Shevchenko E.S. Diagnostics and treatment of acute complications of cholelithiasis on a background a mechanical icterus. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii* 2014; 1 (24): 140-147.

Надійшла 1.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Грубник



Ю. В. Грубнік, О. Ф. Дзигал

# ВИКОНАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ З МЕТОЮ ДЕКОМПРЕСІЇ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ ЯК СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

Ю. В. Грубнік, А. Ф. Дзигал

## ВЫПОЛНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ С ЦЕЛЬЮ ДЕКОМПРЕССИИ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ КАК СПОСОБ ПРО- ФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Приводятся данные клинических наблюдений хирургического лечения больных с механической желтухой с использованием различных диагностических и оперативных парадигм. На основании полученных данных авторы рекомендуют индивидуальный подход к выбору тактики хирургического лечения в каждом конкретном случае, выполнение операции в так называемом холодном периоде, обязательный учет возможного высокого операционного и анестезиологического риска, в том числе и возраста пациентов. Этапность проведения оперативных вмешательств у больных с механической желтухой и холедохолитиазом является преимущественным способом эффективного хирургического лечения. Выполнение при этом на втором этапе лапароскопической, а не открытой холецистэктомии предупреждает формирование у пациентов печеночной недостаточности в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** механическая желтуха, лапароскопическая холецистэктомия, открытая холецистэктомия, этапность лечения, печеночная недостаточность.

UDC 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

Yu. V. Grubnik, O. F. Dzygal

## LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY AIMED TO BILIAR SYSTEM DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE AS HEPATIC INSUFFICIENCY PROPHYLAXIS METHOD

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Indications for laparoscopic cholecystectomy (LCE) performing continue to be expanded for more than 25 years since its first performance by a French surgeon F. Dubois. Endovideosurgical and, especially, laparoscopic technologies are positioned strongly on a leading places in the choice of treatment management of patients in various fields of surgery. They are also progressively spread to related medical specialties giving them a new impulse for accelerated development.

After results of long-term clinical follow-up and surgical treatment of patients with hepatic insufficiency (HI) analysis we came to the conclusion that in some cases this pathology develops as a result of ineffective treatment of patients with obstructive jaundice (OJ).

**Aim of the work** — to estimate the effectiveness of patients with mechanical jaundice (MJ) two-step method of treatment focusing on the liver functional state during the postoperative period.

**Materials and methods.** The authors reported clinical observations about the surgical treatment of patients with OJ using a variety of diagnostic and operational paradigms. 164 patients at age 32 to 72 years were under the supervision — they were operated because of MJ during the last three years.

According to the treatment result, all patients were retrospectively randomized into 2 groups: the 1st group patients (n=101, 61.6%) were undergone two-stage surgery with endoscopic papillosphincterotomy (EPST) on the first and LCE in the second stage of surgical treatment. 63 patients (38.4%) out of the 2nd group were forced to carry out an open surgery for choledocholithiasis in the first stage and/or open cholecystectomy (OCE) in the second stage of the performed surgical treatment.

The efficacy of the treatment was estimated during the first 7–10 days immediately after the surgery and 3 months after patients left surgical department.

**Results and discussion.** EPSP was done in 98 (59.8%) patients, 88 cases of them (53.7%) were due to choledocholithiasis. EPSP finished by lithextraction in 59 patients (66.0%), by mechanical lithotrpsy — in 29 patients (17.7%).

LCE was performed in 98 patients 1–5 days after EPST and to all patients in the 1st group. Surgical intervention started laparoscopically, conversion was done in 25 patients. There were 6 cases of complications (5.9%) among the patients of 1st group which were eliminated during the postoperative period. All patients were alive at the time of 3 months after surgery. Clinical and laboratory checkings confirmed satisfactory level of liver functioning. Only 2 patients had transient hyperamylasemia. There were 12 cases (19.0%) of complications in patients of the 2nd group that was higher





compared with the same index in the 1st group patients ( $p < 0.01$ ). The clinical indexes of hepatic insufficiency development were present in 9 patients (14.3%) of the 2nd group that was also greater compared in group N 1 ( $p < 0.01$ ).

According to these data the authors recommend an individual approach to the choice of surgical treatment in each case, the operative interventions performing in the so-called "cold period", obvious analysis of possible high operational and anesthetic risk including the patient's age. The stages of surgical intervention in patients with obstructive jaundice and choledocholithiasis are the priority method of effective surgical treatment. The laparoscopic but not open cholecystectomy performing at the second stage of treatment prevents hepatic insufficiency formation in patients throughout the postoperative period.

**Key words:** mechanical jaundice, laparoscopic cholecystectomy, open cholecystectomy, stages of treatment, hepatic insufficiency.

## Вступ

Показання до виконання лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) продовжують розширюватися протягом понад чвертьстолітнього інтервалу часу, який минув з моменту її першого виконання французьким хірургом F. Dubois [1; 2]. Зазначмо, що загалом ендовідеохірургічні технології та лапароскопічні, зокрема, міцно посіли провідні позиції при виборі тактики лікування хворих у різних хірургічних галузях, а також поширилися на споріднені спеціальності, надавши їм нового імпульсу до прискореного розвитку [1; 3–6]. Джерелом еволюційного розвитку лапароскопічних технологій стала саме хірургія органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки, а згадана вище ЛХЕ офіційно визнана «золотим стандартом» при хірургічному лікуванні жовчокам'яної хвороби (ЖКХ) [6; 7].

При критичному аналізі результатів багаторічного клінічного спостереження та хірургічного лікування хворих із печінковою недостатністю (ПН) ми дійшли висновку, що певний відсоток цієї патології розвивається внаслідок неефективного лікування (з різних причин об'єктивного чи суб'єктивного характеру) хворих із механічною жовтяницею (МЖ). Пацієнтів із МЖ ми зараховуємо до таких, що страждають на гострі хірургічні захворювання. Проте вважаємо, що за умов обструкції позапечінкових жовчовивідних шляхів, холангіту тощо ургентне оперативне лікування є ризикованим з перспек-

тивою розвитку значної кількості ускладнень, аж до формування поліорганної недостатності та суттєвого (у 3,5–4 рази) зростання летальності порівняно з відповідними показниками за умов консервативного лікування МЖ [9–11].

Питання вибору тактики хірургічного лікування вказаного контингенту хворих є дискусійним, проте більшість фахівців вважають оптимальним двоетапний спосіб лікування хворих із МЖ. На першому етапі виконуються одномоментна або пролонгована декомпресія, санація жовчного міхура або жовчних проток, що дозволяє усунути клінічні прояви захворювання переважно запального ґенезу, а також підготувати хворого для виконання другого, основного етапу хірургічного лікування, спрямованого на усунення причини, що викликала МЖ, — безпосереднього виконання ЛХЕ. Така тактика лікування дозволяє домогтися зменшення кількості післяопераційних ускладнень, зниження рівня загальної летальності, а також запобігає розвитку деструктивних змін у паренхімі печінки, токсичного впливу скупчення жовчних кислот на гепатоцити та їх некрозу.

Утім, досі дискусійними є питання, які чинники безпосередньо впливають на вибір хірургом тактики лікування вказаної вище категорії пацієнтів? Яку саме патологію за наявності супровідної МЖ слід вважати провідною в кожному окремому випадку; з чого слід починати лікування; чи дозволяє клінічна особливість захворювання виконати одно-

ментне хірургічне втручання або воно має бути послідовно виконаним у кілька етапів і що це мають бути за етапи; якою має бути хірургічна тактика при лікуванні хворих з порушеннями функціонування серцево-судинної та дихальної систем; яку саме операцію — лапароскопічну чи традиційну (відкрити) слід виконати для кращого перебігу післяопераційного періоду та запобігання розвитку поліорганної недостатності? Ось перелік найважливіших питань, відповідь на які має бути швидкою, конкретною та індивідуальною для кожного пацієнта.

**Мета роботи** — оцінка ефективності двоетапної методики лікування хворих із МЖ з акцентом на функціональний стан печінки протягом післяопераційного періоду.

## Матеріали та методи дослідження

Протягом останніх 3 років під нашим наглядом було проліковано 164 хворих із МЖ віком від 32 до 72 років. Жінок було 121 (73,8 %), чоловіків — 43 (26,2 %). Вік 85 (51,8 %) пацієнтів перевищував 50 років, вік 56 (34,1 %) хворих — понад 60 років.

Діагноз МЖ визначали на підставі клінічного обстеження хворих, біохімічного аналізу крові, виконання УЗД органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки, комп'ютерної томографії, ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії та черезшкірної черезпечінкової холангіографії.

Специфічні прояви синдрому МЖ — жовтушність склер і



шкірного покриву — виявлено у 138 (84,1 %) пацієнтів, потемнішання сечі й ахолію калу — у 69 (42,1 %), болі і відчуття тяжкості в правому підбер'ї та у верхній половині живота — у 143 (87,2 %) хворих. У 98 (59,8 %) хворих виявлено диспептичний синдром (нудота, сухість або гіркота в роті, печія, відрижка, зниження апетиту, зміна характеру випорожнення тощо). Сверб'їж шкіри з характерними розчісуваннями на тілі відзначали у 32 (19,5 %) хворих, а підвищення температури тіла — у 19 (11,6 %).

За результатами проведеного лікування, усі хворі були ретроспективно розділені на дві групи: хворим 1-ї групи (n=101; 61,6 %) було виконано двоетапне хірургічне лікування з ендоскопічною папілосфінктеротомією (ЕПСТ) на першому та ЛХЕ на другому етапі. У 63 (38,4 %) хворих були вимушені проводити повноцінну відкриту операцію з приводу холедохолітазу на першому етапі та/або відкриту холецистектомію (ВХЕ) на другому етапі, ці пацієнти увійшли до 2-ї групи дослідження.

Контроль лікування хворих проводили протягом перших 7–10 діб безпосередньо після операції, а також через 3 міс. після виписування.

Отримані результати обробляли статистично. Відмінності вважалися статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Серед загальної кількості пацієнтів із МЖ у 131 (79,9 %) хворого причиною обтурації позапечінкових жовчовивідних шляхів були ЖКХ і супровідний холедохолітаз, у 17 (10,4 %) хворих — гострий панкреатит, набрякова форма, у 6 (3,7 %) хворих — доброякісні стриктури холедоха на тлі ЖКХ, у 5 (3,0 %) хворих — постхолецистектомічний синдром, холедохолітаз, у 3 (1,8 %) хворих — гострий калькульозний хо-

лецистит, у 2 (1,2 %) хворих — стеноз Фатерового сосочка.

У 98 (59,8 %) пацієнтів виконано ЕПСТ, із них з приводу холедохолітазу 88 (53,7 %) хворим. Ми є прибічниками більш активної лікувальної тактики при холедохолітазі, зважаючи на розробку різних методів літоекстракції та літотрипсії. Арсенал сучасних інструментів для літотрипсії складається з жорстких і м'яких кошиків Dormia та балонних катетерів. Жорсткі кошики доцільно застосовувати у тому разі, коли діаметр каменя порівнюваний із діаметром термінального відділу холедоха. Балонні катетери та м'які кошики доцільно застосовувати при дрібних каменях, особливо при флотуючих конкрементах.

У 59 (66,0 %) хворих ЕПСТ завершувалася літоекстракцією. Літоекстракція показана пацієнтам з обтяженим анамнезом, коли проведення повторних контрольних досліджень небажано, при високій ймовірності вклинення каменів у термінальному відділі холедоха при їх спонтанному відходженні та при безлічі дрібних конкрементів. Літоекстракція протипоказана, якщо діаметр конкремента перевищує діаметр термінального відділу холедоха і розміри папілотомічного отвору. Видаляли камені кошиком Dormia Olympus, кількість їх коливалася від 1 до 11, найбільший діаметр видаленого каменя становив 15 мм.

У 29 (17,7 %) хворих виконували ЕПСТ з механічною літотрипсією використовували при одиночних конкрементах діаметром більше 10 мм при вузькому термінальному відділі холедоха, множинних каменях гепатикохоледоха, які щільно прилягають один до одного, та при збереженні сфінктерного апарату великого дуоденального сосочка у молодих пацієнтів.

У 7 (4,3 %) пацієнтів для біліарної декомпресії виконували

ли назобіліарне дренування, у 3 (1,8 %) — стентування та балонну дилатацію.

Вибір способу передопераційної декомпресії жовчних проток визначали за рівнем локалізації обструкції течії жовчі, виходячи з чого зазначені вище малоінвазивні втручання виконували лише за точної діагностики. На нашу думку, ефективно лікування вказаного контингенту хворих можливе тільки у разі комплексного використання зазначених вище малоінвазивних методик. Вважаємо за доцільне при цьому відмітити, що діагностичний пошук у хворих із ЖКХ, ускладненою холедохолітазом, особливо за наявності МЖ і холангіту, вкрай обмежений часом.

У розпорядженні хірурга інколи є кілька годин для прийняття рішення. Вирішальним є вибір хірургічної тактики у таких хворих, а саме: у когось на першому етапі необхідно вирішити питання про усунення жовчної гіпертензії та холангіту, комусь потрібно проводити етапне лікування, а декому, можливо, виконати одномоментне оперативне втручання. Отже, ЕПСТ є ефективною операцією, спрямованою на корекцію порушеного жовчовідтікання, що, на наш погляд, дозволяє рекомендувати її виконання як операції вибору при лікуванні хворих із МЖ за непрохідності жовчної протоки внаслідок холедохолітазу, а також вважати це хірургічне втручання головним методом лікування хворих на МЖ з високим ступенем операційного ризику.

Усім 98 пацієнтам через 1–5 діб після ЕПСТ, а також усім пацієнтам 1-ї групи була виконана ЛХЕ. Оперативне втручання починали лапароскопічно. У 25 хворих були змушені вдатися до конверсії. У 12 з них причиною конверсії була наявність множинних конкрементів різного діаметра, які лапароскопічно видалити не вдалося. У 5 пацієнтів був цироз печінки, що при виконанні



ЛХЕ спричинило значну крововтрату. У 5 хворих причиною конверсії було інтраопераційне виявлення синдрому Міріцці (Mirizzi) з вираженим запальним процесом і наявністю конкрементів у холедосі, а у 3 — показання до формування біліодигестивного анастомозу — холедохоєюноанастомозу.

У всіх хворих клінічно вищався флегмонозний жовчний міхур, що було підтверджено даними морфологічного дослідження. Ймовірно, жовчна гіпертензія і втручання на сосочку спричиняють запалення позапечінкових жовчних протоків і, особливо, стінки жовчного міхура, що ще раз підтверджує нашу думку стосовно індивідуального підходу щодо операцій усередині біліарної системи, особливо у пацієнтів похилого віку.

Серед пацієнтів 1-ї групи було відзначено 6 (5,9 %) випадків ускладнень, ліквідованих безпосередньо протягом післяопераційного періоду перед виписуванням. Усі пацієнти були живими на момент їх обстеження через 3 міс. після операції. У цей час клініко-лабораторні показники свідчили про задовільний ступінь функціонування печінки, що було підтверджено її УЗД. Лише у 2 хворих відзначалася транзиторна гіперамілаземія.

Серед пацієнтів 2-ї групи зареєстровано суттєво більшу кількість післяопераційних ускладнень — у 12 (19,0 %) хворих, порівняно з таким показником у хворих 1-ї групи ( $p < 0,01$ ). На момент обстеження через 3 міс. після операції померли 3 пацієнти через розвиток ПН. Анамнестично та за даними клініко-лабораторних методів обстеження, розвиток ПН у хворих 2-ї групи відзначався у 9 (14,3 %) осіб, що також суттєво перевершувало такий показник у хворих 1-ї групи ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, отримані дані дозволяють сформулювати основні концептуальні підходи

стосовно тактики малоінвазивного хірургічного лікування хворих за наявності у них синдрому МЖ внаслідок обтурації позапечінкових жовчних протоків.

По-перше, слід дотримуватися рекомендації не проводити аніяких оперативних втручань на «висоті» запального періоду, при максимальній клінічній вираженості жовтяниці.

По-друге, вважаємо за необхідне оперувати таких хворих у так званому холодному періоді.

По-третє, обов'язковим у виборі тактики хірурга має бути індивідуальний підхід, який повинен враховувати анамнестичні дані пацієнтів, клінічні особливості захворювання, дані лабораторних аналізів крові, результати передопераційних діагностичних заходів, наявність супровідних соматичних захворювань, можливий високий операційний ризик, функціональний стан серцево-судинної та дихальної системи тощо.

По-четверте, за наявності біліарної декомпресії слід вирішити питання щодо одно-, дво- або триетапної тактики лікування таких хворих. За нашими даними, успішним є двоетапне лікування хворих із МЖ за наявності холедохолітазу, коли на першому етапі виконується ЕПСТ для зменшення біліарного тиску й усунення біліарної декомпресії, а на другому ЛХЕ.

Окремо слід виділити аспект функціонування печінки протягом післяопераційного періоду, оскільки наші дані достеменно переконують у тому, що за наявності у хворих МЖ виконання ЛХЕ, а не ВХЕ, є профілактичним заходом, який запобігає розвитку ПН у подальшому.

Насамкінець, зазначмо, що у хворих із МЖ та з холедохолітазом за наявності патології серцево-судинної та дихальної систем, а також у хворих після 60 років доцільно виконувати триетапні хірургічні втручання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. 10 year experience of laparoscopic cholecystectomy: conversion rates & complications treatment / K. Christodoulou, L. Koulouridis, E. Christodoulou [et al.] // Abstr. 16th World Congress of Endoscop. Surgery. — Stockholm, 2008. — P. 167.

2. Dubois F. Laparoscopic cholecystectomy: historical perspective and personal experience / F. Dubois, G. Berthelot, H. Levard // Surg. Laparosc. Endosc. — 1991. — Vol. 1, N 1. — P. 52–60.

3. Павловський М. П. Сучасний діагностично-лікувальний алгоритм при ускладненому гострому калькульозному холециститі / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, Т. І. Шахова // Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць Української Військово-медичної академії / за ред. проф. В. Я. Білого. — К., 2007. — Вип. 20. — С. 56–62.

4. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. ; под ред. З. Г. Апросина, Н. А. Мухина. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 676 с.

5. Эндоваскулярные операции в комплексном лечении больных желчнокаменной болезнью с сопутствующим циррозом печени / В. В. Грубник, А. Л. Ковальчук, О. Н. Загороднюк, В. Ю. Грубник // Український журнал хірургії. — 2009. — № 5. — С. 58–60.

6. Sipos P. Increased cholecystectomy rate in the laparoscopic era: a study of the potential causative factors / P. Sipos // Surg. Endoscop. — 2007. — Vol. 21, N 7. — P. 1241–1244.

7. Koperna Th. Laparoscopic versus Open Treatment of Patients with Acute Cholecystitis / Th. Koperna, M. Kisser, F. Schulz // Hepato-Gastroenter. — 1999. — Vol. 46. — P. 753–757.

8. Laparoscopic cholecystectomy — the new “gold standard” / N. J. Soper, P. T. Stockmann, D. L. Dunnegan [et al.] // Arch. Surg. — 1992. — Vol. 127. — P. 917–921.

9. Хирургическая тактика при остром холецистите и его осложнениях у больных с повышенным операционно-анестезиологическим риском / М. П. Захараш, Л. Г. Заверный, А. И. Стельмах [и др.] // Харківська хірургічна школа. — 2007. — № 4 (27). — С. 92–96.

10. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis / R. P. Yadav, S. Adhikary, C. S. Agrawal [et al.] // Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ). — 2009. — Vol. 7, N 25. — P. 16–20.

11. Surgical outcomes of open cholecystectomy in the laparoscopic era / A. S. Wolf, B. A. Nijse, S. M. Sokal [et al.] // Am. J. Surg. — 2009. — Vol. 197, N 6. — P. 781–874.



## REFERENCES

1. Christodoulou K., Koulouridis L., Christodoulou E. et al. 10 year experience of laparoscopic cholecystectomy: conversion rates & complications treatment. *Abstr. 16th World Congress of Endoscop. Surgery*. Stockholm, 2008, p. 167.
2. Dubois F., Berthelot G., Levard H. Laparoscopic cholecystectomy: historical perspective and personal experience. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1991; 1 (1): 52-60.
3. Pavlovsky M.P., Kolomyitsev V.I., Shakhova T.I. ed. by Bilyy V.Ya. Modern diagnostic-curing algorithm in case of complicated acute calculous cholecystitis. *Problemy viys'kovoï okhorony zdorov'ya. Sbirnyk naukovykh prats' Ukrain's'koi viys'kovo-medychnoi akademii* 2007; 20: 56-62.
4. Sherlock Sh. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey* [Diseases of the liver and biliary tract]. Moscow, GEOTAR-MED, 2002. 676 p.
5. Grubnik V.V., Koval'chuk A.L., Zagorodnyuk O.N., Grubnik V.Yu. Endovascular surgery in the complex treatment of patients with cholelithiasis with concomitant liver cirrhosis. *Ukrains'kyi zhurnal khirurgii* 2009; 5: 58-60.
6. Sipos P. Increased cholecystectomy rate in the laparoscopic era: a study of the potential causative factors. *Surg. Endoscop.* 2007; 21 (7): 1241-1244.
7. Koperna Th., Kisser M., Schulz F. Laparoscopic versus Open Treatment of Patients with Acute Cholecystitis. *Hepato-Gastroenter.* 1999; 46: 753-757.
8. Soper N.J., Stockmann P.T., Dunningan D.L. et al. Laparoscopic cholecystectomy — the new "gold standard". *Arch. Surg.* 1992; 127: 917-921.
9. Zakharash M.P., Zaverny L.G., Stel'makh A.L., Zakharash Yu.M., Bekmuradov A.R., Kalashnikov A.A., Butenko D.I. Surgical tactics in acute cholecystitis and its complications in patients with increased operational and anesthetic risk. *Kharkiv Surg. School* 2007; 4 (27): 92-96.
10. Yadav R.P., Adhikary S., Agrawal C.S. et al. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 2009; 7 (25): 16-20.
11. Wolf A.S., Nijse B.A., Sokal S.M. et al. Surgical outcomes of open cholecystectomy in the laparoscopic era. *Am. J. Surg.* 2009; 197, 6: 781-874.

Надійшла 1.04.2015  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Грубнік

УДК 616.33+616.329]:616.34-008.1:616-002.44-06:616.329-007.43

В. В. Комарчук

# ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ В ПОЄДНАННІ З ГРИЖЕЮ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

УДК 616.33+616.329]:616.34-008.1:616-002.44-06:616.329-007.43

В. В. Комарчук

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ГРЫЖЕЙ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Харьковская медицинская академия послыдипломного образования, Харьков, Украина

У 102 больных с осложненными формами язвенной болезни до операции выполнен суточный эзофаго-pH-импедансмониторинг (38 — без гастроэзофагеального рефлюкса; 22 — с функциональным; 42 — с органическим). Установлено наличие кислотного кармана, который в постпрандиальном периоде является основным источником кислых гастроэзофагеальных рефлюксов. Наиболее продолжительные кислые рефлюксы регистрировались при расположении кислотного кармана выше диафрагмы в грыжевой полости.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, грыжа пищевода, отверстия диафрагмы, постпрандиальный кислотный карман, гастроэзофагеальный рефлюкс.

UDC 616.33+616.329]:616.34-008.1:616-002.44-06:616.329-007.43

V. V. Komarchuk

## FEATURES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN COMBINATION OF PEPTIC ULCER DISEASE WITH HIATAL HERNIA

The Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** Postprandial acid pocket formed within 15 min after a meal and persists highly acidic for about 2 hrs as compared with the rest of the stomach contents. This postprandial phenomenon arises from the fact that the proximal portion of the cardia of the stomach does not feel the buffer effect of food.

**Objective.** Examining the role of postprandial acid pocket in the development of gastroesophageal reflux in patients with complicated forms of peptic ulcer.

**Results and discussion.** Diagnosis of reflux and condition of the acid pocket were studied in 102 patients with complicated forms of peptic ulcer disease with a daily esophago-pH-impedance monitoring.

In 38 patients without reflux and 22 patients with functional reflux, acid pocket located below the diaphragm during the pH-monitoring of acid pocket after 15–20 min after the meal a decrease pH to 1.6–2.5 with a brief appearance of acidic liquid and mixed gastroesophageal reflux for postprandial period was found.

When hiatal hernia II–III degree, the acid pocket is located above the diaphragm. Within 1.5–2 hrs after the meal the acid pocket remained high acidity in the range 1.6–2.2. Throughout the postprandial



period recorded prolonged liquid acidic gastroesophageal reflux ( $80.12 \pm 1.96$  min) in violation of the chemical and volume esophageal clearance. Most of the reflux spread to the upper electrode impedance.

**Conclusions.** Duration of postprandial acid reflux and their number depends on the size and position of pockets of acid corresponding to the diaphragm. The risk of gastroesophageal reflux is higher in patients with hiatal hernia, in which the acid pocket is bigger and located with or above the diaphragm in the hernial cavity. When performing antireflux surgery for the correction of gastroesophageal reflux, it is necessary to take into account topographic features of the acid pocket.

**Key words:** peptic ulcer disease, hiatal hernia, postprandial acid pocket, gastroesophageal reflux.

## Вступ

Одним з важливих факторів, які беруть участь у розвитку гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР), є постпрандіальна кислотна кишень (ПКК), яка розташовується у верхньому відділі шлунка відразу за нижнім стравохідним сфінктером (НСС) і утворюється після прийому їжі. Вона являє собою шар концентрованої соляної кислоти та пепсину, розташована над менш агресивним іншим шлунковим вмістом [1–4]. Формується ПКК приблизно через 15 хв після їжі, зберігається близько 2 год високо-кислотою порівняно з іншою частиною вмісту шлунка. Цей постпрандіальний феномен виникає через те, що проксимальна частина кардіального відділу шлунка не відчуває буферного ефекту їжі [5–7].

Сьогодні недостатніми є вивчення ролі топографо-анатомічних особливостей ПКК у розвитку ГЕР у хворих з ускладненими формами виразкової хвороби й урахування цих даних при виборі антирефлюксної операції для корекції патологічного ГЕР.

**Мета** роботи — вивчити топографо-анатомічні особливості ПКК та її роль у розвитку ГЕР у хворих з ускладненими формами виразкової хвороби.

## Матеріали та методи дослідження

Для діагностики ГЕР використовували добовий багатоканальний езофаго-рН-імпедансмоніторинг за допомогою мікросонда з двома датчиками рН і чотирма датчиками для вимірювання імпедансу на висоті 3, 5, 7, і 15 см від НСС. Для вивчення ролі ПКК у роз-

витку кислого ГЕР при ускладненій виразковій хворобі були обрані фрагменти графіків рН-імпедансмоніторингу 102 хворих, що відображають постпрандіальний період (до 2 год) у пацієнтів з різним рівнем розташування ПКК щодо діафрагми. Для оцінки кислотності в ПКК використовували рН-електрод, розташований на 1–2 см нижче дистального краю НСС.

## Результати дослідження та їх обговорення

При рентгенологічному дослідженні та комп'ютерній томографії було встановлено, що у 38 хворих з ускладненими формами виразкової хвороби без ГЕР і 22 — з функціональним рефлюксом ПКК розташована нижче діафрагми.

У 19 хворих з органічним рефлюксом на тлі грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) I ступеня відмічалися вкорочення абдомінального відділу стравоходу і зміна кута Гіса, що призводило до переміщення кислотної кишені в проксимальному напрямку та створювало передумови для розвитку ГЕР.

У 23 хворих з органічним рефлюксом на тлі ГСОД II–III ступеня ПКК була фіксована вище діафрагми або розміщувалася в гризовий мішок при підвищенні внутрішньочеревного тиску.

При моніторингу динамічних змін рН у шлунку у 38 хворих без рефлюксу і 22 хворих з функціональним рефлюксом на 1–2 см нижче дистального краю НСС через 15–20 хв після прийому їжі відбувалося зниження рН до рівня 1,6–2,5 з появою 14–17 нетривалих кислих рідких і змішаних ГЕР протягом постпрандіального періоду у хворих з функціо-

нальним рефлюксом. У 19 хворих з органічним ГЕР на тлі ГСОД I ступеня у постпрандіальному періоді відмінності у кількості кислих рефлюксів недостовірні, але сумарний час ГЕР збільшився з ( $12,10 \pm 0,410$ ) до ( $31,16 \pm 0,81$ ) хв.

При ГСОД II–III ступеня створюються найбільш сприятливі умови для ГЕР. Основним джерелом кислих рефлексів є ПКК. Протягом 1,5–2 год після прийому їжі у кислотної кишені зберігалася зона високої кислотності в межах 1,6–2,2. Протягом усього постпрандіального періоду реєструвалися тривалі рідкі кислі ГЕР. Велика частина рефлюксів поширювалася до верхніх імпеданс-електродів. Сумарна тривалість кислих рефлюксів у постпрандіальному періоді при розташуванні кислотної кишені над діафрагмою становила ( $80,12 \pm 1,96$ ) хв у хворих на ГСОД II ступеня і ( $88,50 \pm 4,23$ ) хв у хворих на ГСОД III ступеня. Установлена тривалість ГЕР свідчить про порушення хімічного й об'ємного кліренсу стравоходу.

Як приклад динаміки рН у ПКК та її ролі у розвитку кислих ГЕР може бути розглянутий фрагмент рН-імпедансмоніторингу стравоходу хворої А., яка перебувала в клініці з діагнозом: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, ускладнена пенетрацією виразки в голівку підшлункової залози, субкомпенсованим стенозом; ГСОД III ступеня, дистальний рефлюкс-езофагіт III ступеня. Особливості змін рН та імпедансу в постпрандіальному періоді простежуються на імпедансограмах (рис. 1, 2).

Через 15 хв після прийому їжі буферного ефекту в прок-



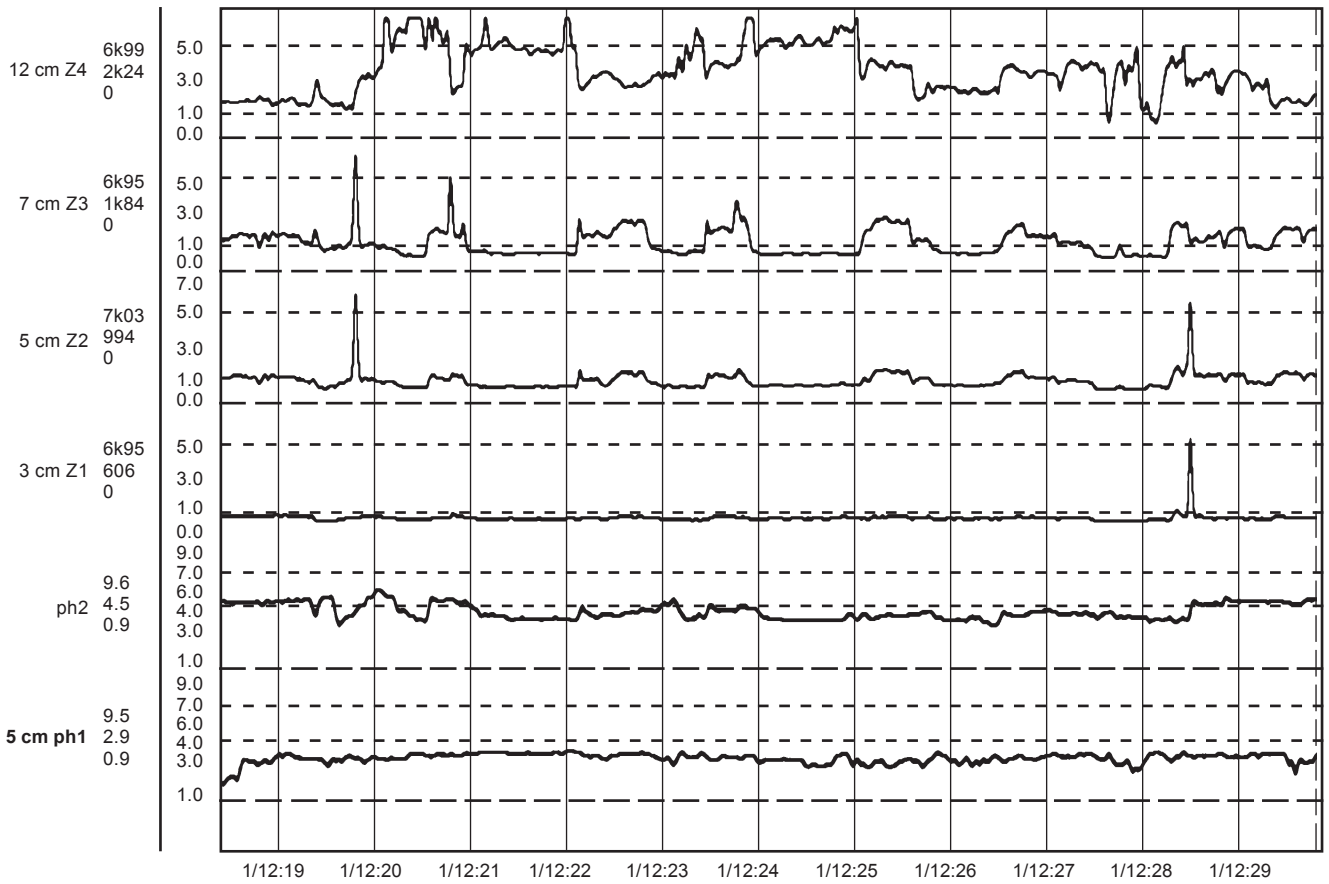


Рис. 1. Фрагмент графіка рН-імпедансмоніторингу хворої А. через 15 хв після прийому їжі

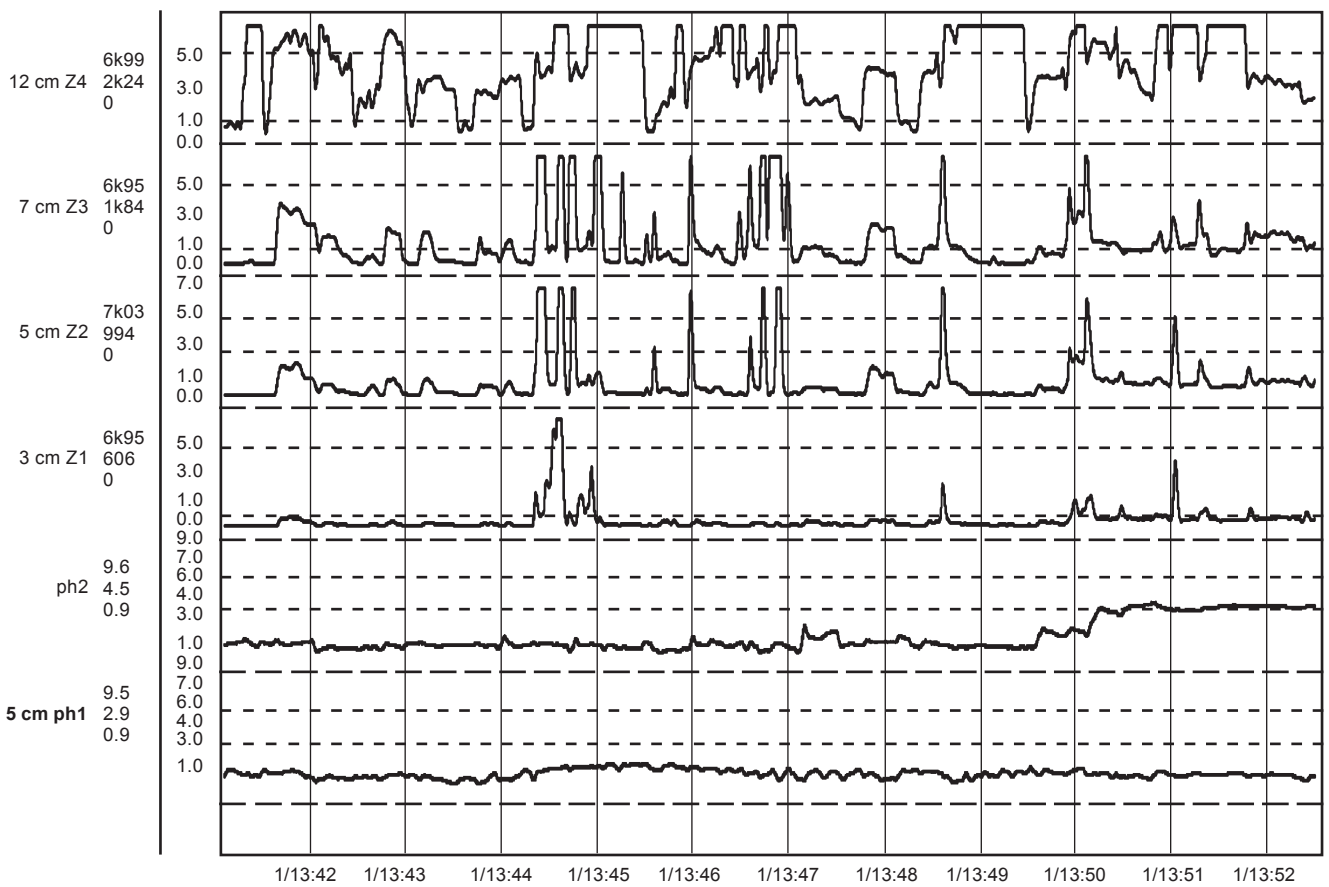


Рис. 2. Фрагмент графіка рН-імпедансмоніторингу хворої А. через 1 год 30 хв після прийому їжі

симальному відділі шлунка не сталося (див. рис. 1), зберігається рН нижче 3, а в стравоході через рідкі кислоти рефлюкси кислотність знизилася до 4,5. На імпульсних кривих додатково з'явилися газові рефлюкси. Через 30 хв у ділянці кислотної кишені відбулося зниження кислотності до 1,7, а над НСС — до 1,9 на тлі триваючого переважно рідкого рефлюксу. На верхніх імпульсних кривих відзначаються перистальтичні рухи стравоходу.

Через 1 год 30 хв після їжі триває кислий змішаний рефлюкс — рідина + газ (див. рис. 2). На тлі порушеного хімічного кліренсу стравоходу в постпрандіальному періоді кислий рефлюкс тривав 1 год 40 хв, після якого на другому електроді рН рівень кислотності відновився до 6. На імпульсних кривих почастишали газові рефлюкси.

### Висновки

На підставі проведеного аналізу даних езофаго-рН-імпульсмоніторингу у хворих з ускладненою виразковою хворобою без ГЕР, з функціональним і органічним ГЕР підтверджується існування постпрандіальної кислотної кишені та її участь у формуванні кислого ГЕР. Тривалість кислих постпрандіальних рефлюксів та їх кількість залежать від розмірів кислотної кишені й положення щодо діафрагми. Ризик розвитку кислого ГЕР вище у хворих з наявністю ГСОД, при якій кислотна кишеня більша за розмірами і розташована на одному рівні з діафрагмою або над нею у грижовій порожнині.

При виконанні антирефлюксної операції, спрямованої на корекцію ГЕР, необхідно враховувати топографо-анатомічні особливості ПКК і проводити необхідну корекцію. При розташуванні ПКК нижче діафрагми і незначному її збільшенні, яке встановлено при ГСОД I ступеня, як коригувальна опе-

рація може бути використана фундоплікація на 180° або фундокурофренорафія. При значному збільшенні ПКК і розташуванні її над діафрагмою, яке встановлено при ГСОД II–III ступеня, необхідне відновлення довжини абдомінального відділу стравоходу з низведенням кислотної кишені нижче рівня діафрагми і виконання фундоплікації на 270–360° для зменшення розмірів ПКК.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н. Б. Ингибиторы протонной помпы при ГЭРБ: стоит ли ждать полного оправдания надежд или признать легкое разочарование? / Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, В. С. Рахметова // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 2 (70). – С. 99–102.

2. Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 8. – С. 30–34.

3. Трухманов А. С. рН-импедансометрия пищевода: пособие для врачей / А. С. Трухманов, В. О. Кайбышева; под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013. – 32 с.

4. Янова О. Б. Современное понимание патофизиологических аспектов ГЭРБ и подходы к ее фармакотерапии / О. Б. Янова // Врач. – 2013. – № 3. – С. 41–44.

5. *The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD* / H. Beaumont, R. J. Bennink, J. de Jong [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59, N 4. – P. 441–451.

6. *Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal* / J. Fletcher, A. Wirz, J. Young [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121, N 4. – P. 775–783.

7. *Measuring the interaction of meal and gastric secretion: a combined quantitative magnetic resonance imaging and pharmacokinetic modeling approach* / M. Sauter, J. Curcic, D. Menne [et al.] // Neurogastroenterol Motil. – 2012. – Vol. 24, N 7. – P. 632–638, e272–273.

### REFERENCES

1. Gubergrits N.B., Golubova O.A., Lukashovich G.M., Rakhmetova V.S.

Proton pump inhibitors in GERD: whether to wait for the full meet the expectations or recognize a little disappointed? *Suchasna gastroenterologiya* 2013; 2 (70): 99-102.

2. Mayev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Consilium medicum* 2013; 15 (8): 30-34.

3. Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O. (ed. by Ivashkin V.T.) *pH-impedansometriya pischevoda* [Impedance-pH monitoring of esophagus]. Moscow, Medpraktika-M, 2013. 32 p.

4. Yanova O.B. Modern understanding of the pathophysiological aspects of GERD and its approaches to pharmacotherapy. *Vrach* 2013; 3: 41-44.

5. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; 59 (4): 441-451.

6. Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121 (4): 775-783.

7. Sauter M., Curcic J., Menne D. et al. Measuring the interaction of meal and gastric secretion: a combined quantitative magnetic resonance imaging and pharmacokinetic modeling approach. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (7): 632-638, e272-273.

Надійшла 1.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Міщенко



С. М. Демидов, В. М. Демидов

# ТРАДИЦІЙНЕ ПОРІВНЯННЯ — ЛАПАРОСКОПІЧНА І ВІДКРИТА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ: ОБГРУНТОВАНІСТЬ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ГОСТРИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

С. М. Демидов, В. М. Демидов

## ТРАДИЦИОННОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ — ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ И ОТКРЫТАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ: ОБОСНОВАННОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

На основании собственного опыта авторы анализируют эффективность выполнения лапароскопической и открытой холецистэктомии у пациентов с острым деструктивным холециститом (ОДХ). На основании полученных данных сделан вывод о том, что выполнение лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) у больных в возрасте свыше 60 лет способствует ликвидации патологического процесса, легкому течению послеоперационного периода и отсутствию осложнений. Имеющиеся трактования возраста пациентов с ОДХ как фактора операционного риска для выполнения подобного оперативного вмешательства опровергаются удовлетворительными результатами клинического наблюдения за 86 пациентами, которым была выполнена ЛХЭ. Из 34 пациентов в возрасте свыше 60 лет ЛХЭ была выполнена в 25 случаях, что, по мнению авторов, свидетельствует о целесообразности при выборе тактики хирургического лечения пожилых пациентов с ОДХ использовать преимущества миниинвазивных технологий.

**Ключевые слова:** лапароскопическая холецистэктомия, открытая холецистэктомия, острый деструктивный холецистит, пациенты преклонного возраста, тактика хирургического лечения.

UDC 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

S. M. Demidov, V. M. Demidov

## TRADITIONAL COMPARISON — LAPAROSCOPIC VS OPEN CHOLECYSTECTOMY: RATIONALE SURGICAL MANAGEMENT IN AGED PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** A number of professional questions, for instance, surgical management in patients with a higher operational risk in the presence of accompanying cardiovascular and respiratory diseases, as well as surgical management in elderly patients are still without the clear solution.

**Aim of the work** — to develop the surgical management for elderly patients with AC by comparative evaluation of laparoscopic cholecystectomy (LCE) and open cholecystectomy (OCE) efficacy.

**Materials and methods.** There were 132 patients treated because of AC in the surgical department of the 10th Odessa Municipal Hospital during 2012–2014 years. The age of patients ranged from 29 to 69 with an average age equal to (53.6±5.8) years. More often surgical interventions were done laparoscopically — 86 (65.2%) operations. All the rest — in the traditional way using OCE. All patients were retrospectively divided into two clinical groups: the patients of the 1st group — 86 (65.2%) were executed the LCE. There were 46 patients with acute cholecystitis (AC) in the 2nd group were operated using OCE.

**Results and discussion.** LCE was successful in 83 of 86 cases. The presence of infiltration in the cervical area of the gallbladder were the reasons of conversion. There were 5 cases of postoperative complications in group 1 (5.8%) and 9 cases in group 2 (19.6%). Our data revealed an important fact — LCE safety in elderly patients. There were 34 operations in patients aged over 60 years, 25 of which were initiated laparoscopically (73.5%, only 1 case of conversion) and 9 (26.5%) — done traditionally through OCE. Both duration, manifestation of postoperative period and number of complications (totally — 14 in both groups) did not differ significantly in elderly patients operated by different surgical methods.

**Conclusions.** Using data obtained the authors concluded that LCE in patients aged over 60 years contributes to the pathological process elimination, easy postoperative period manifestation and complications absence. Available interpretation of ADC patients' age as the operational risk for such surgery refuted by satisfactory results of 86 patients clinical observation after LCE. LCE was performed in 25 cases of 34 patients aged over 60 years that, according to the authors' opinion, evidenced in favor LCE reasonability in surgical management choice in case of surgical treatment of elderly patients with ADC using the minimally invasive technologies advantages.

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, open cholecystectomy, acute destructive cholecystitis, aged patients, surgical management.





## Вступ

З моменту виконання першої лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) французькими хірургами Ф. Мюре і Ф. Дюбуа (F. Murret, F. Dubois) відзначений бурхливий розвиток малоінвазивних хірургічних технологій у галузі абдомінальної хірургії [1–3]. Останнім часом тривають інтенсивні професійні дискусії стосовно доцільності застосування цього методу малоінвазивного лікування при захворюваннях органів гепатогастропанкреатодуоденальної ділянки, причому кількість прибічників позицій «за» та «проти» ЛХЕ приблизно однакова [4–6]. Висока діагностична цінність лапароскопії в діагностиці та лікуванні хворих на гострий деструктивний холецистит (ГДХ) [4], відносна технічна простота виконання ЛХЕ, менші порівняно з відкритою холецистектомією (ВХЕ) ушкодження передньої черевної стінки [6] сприяють тому, що сьогодні більшість хірургів віддає перевагу лапароскопічним технологіям [1; 4; 6; 7]. До переваг ЛХЕ зараховують її меншу витратність, оскільки значна вартість самої процедури окупається меншою тривалістю стаціонарного лікування і втрати працездатності [7; 8]. Саме істотні переваги ЛХЕ сприяли тому, що цей тип малоінвазивного оперативного лікування хворих на ГДХ вважають «золотим стандартом» хірургії [9; 10].

Дійсно, теперішня ситуація в абдомінальній хірургії характеризується постійним зростанням кількості пацієнтів з захворюваннями жовчовидільної системи, зокрема жовчнокам'яної хвороби, ГДХ, різних типів порушень витоку жовчі з позапечінокових жовчовивідних протоків тощо, за умов яких хірургам потрібно в короткий термін визначити свою позицію стосовно хірургічної тактики в кожному окремому випадку [3; 4; 6; 8].

Проте залишається чимало фахових питань щодо хірургіч-

ної тактики у хворих із високим ступенем операційного ризику за наявності супровідної патології серцево-судинної та дихальної систем [2; 4; 5], а також при лікуванні пацієнтів похилого віку [6].

У нашій країні з 1987 р., визнаючи пріоритет ЛХЕ, виконання холецистектомії вважається основним типом хірургічного втручання саме при необхідності операцій у хворих з високим ступенем інтраопераційного ризику. Інакше кажучи, враховуючи необхідність індивідуального підходу та вибору хірургічної тактики в кожному окремому випадку, важливим є виконання малоінвазивних операцій у літніх хворих на ГДХ, що було предметом нашої прискіпливої уваги останніми роками.

**Мета роботи** — розробка тактики хірургічного лікування

хворих на ГДХ похилого віку через визначення ефективності виконання у них ЛХЕ порівняно з ВХЕ.

## Матеріали та методи дослідження

Протягом 2012–2014 рр. у хірургічному відділенні КУ «МКЛ № 10» з приводу ГДХ перебували 132 пацієнти (рис. 1). Можна простежити поступове збільшення кількості оперативних втручань з приводу наведеної вище патології. Жінок було 87 (65,9 %), чоловіків 45 (33,1 %). Вік хворих коливався від 29 до 69 років із середнім показником ( $53,6 \pm 5,8$ ) року. При аналізі віку хворих простежується тенденція до переважання кількості хворих після 60 років (рис. 2).

Більшість оперативних втручань (86 операцій, 65,2 %) проведено лапароскопічно, решту

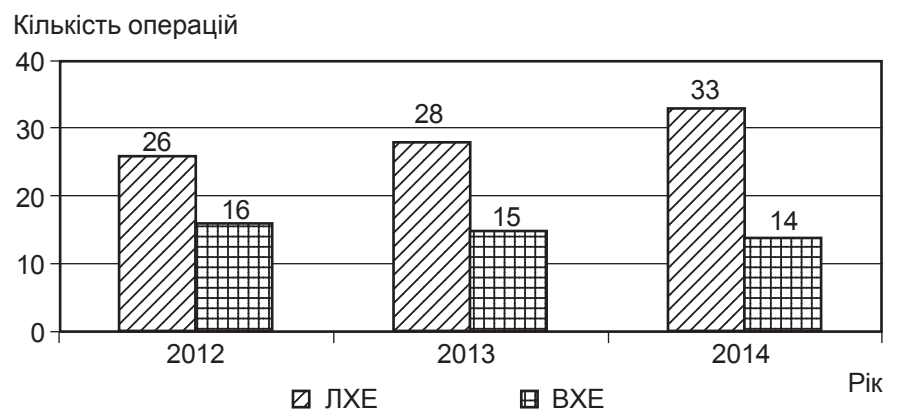


Рис. 1. Кількість виконаних лапароскопічних і відкритих холецистектомій у хірургічному відділенні КУ «МКЛ № 10» Одеси протягом 2012–2014 рр.

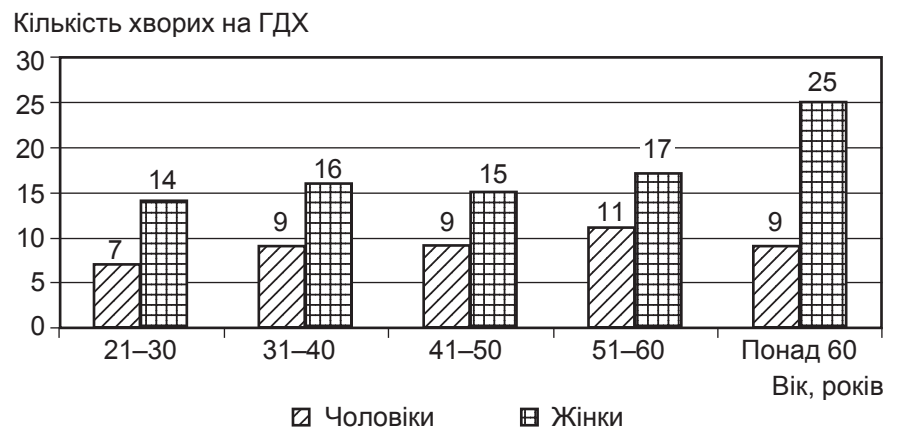


Рис. 2. Вік хворих, оперованих з приводу гострого деструктивного холециститу у хірургічному відділенні КУ «МКЛ № 10» Одеси протягом 2012–2014 рр.



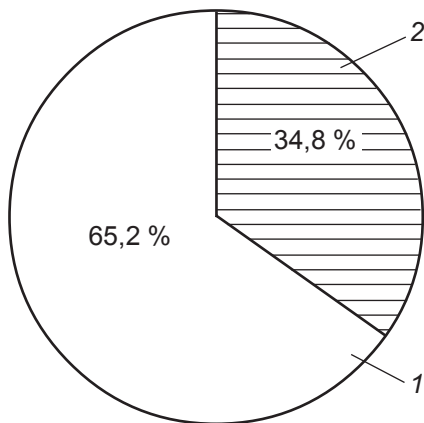


Рис. 3. Кількісне співвідношення виконаних лапароскопічних (1) і відкритих (2) холецистектомій хворим на гострий деструктивний холецистит, n=132

— традиційним способом із виконанням ВХЕ (рис. 3).

Усі хворі досліджені за загальноприйнятою комплексною програмою відповідно до негайності операції. При виконанні ургентних операцій діагностичний процес був мінімізований.

Об'єктивне клінічне дослідження проводилося за класичною загальноприйнятою схемою, що включає огляд, пальпацію, перкусію, аускульту, визначення частоти пульсу, частоти і глибини дихальних рухів, вимірювання артеріального тиску. Особливого значення надавали виявленню жовтушного забарвлення склер, шкіри та піднебіння, болісності та напруженості черевної стінки, ознакам подразнення очеревини, пальпаторним характеристикам жовчного міхура, меж печінки й селезінки. Усі жінки підлягали бімануальному дослідженню органів малого таза. Хворим виконувалися також загальноклінічні аналізи крові та сечі.

Досліджувані хворі ретроспективно були виокремлені у дві клінічні групи: 1-ша група 86 (65,2 %) хворих на ГДХ, яким виконували ЛХЕ. До 2-ї групи увійшли 46 (34,8 %) хворих на ГДХ, яким за показаннями виконували ВХЕ.

Контроль лікування хворих проводили протягом перших

7–10 діб безпосередньо після операції, а також через 3 міс. після виписування.

Отримані результати обробляли статистично. Відмінності вважалися статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами морфологічного дослідження перебігу запального процесу в стінці жовчного міхура, видаленого інтраопераційно, виявили наявність катарального запального процесу у 42 (31,8 %) випадках, флегмонозного — у 80 (60,6 %) випадках і гангренозного — у 10 (7,6 %) випадках.

Із 86 виконаних ЛХЕ завершували лапароскопічно 83 втручання. Причинами 3 конверсій, до яких вимушені були вдатися, були наявність інфільтрату в ділянці шийки жовчного міхура.

У хворих обох груп перебіг післяопераційного процесу був задовільним, летальних випадків не зареєстровано у жодній групі. Післяопераційні ускладнення виявилися у 5 (5,8 %) випадках у 1-й групі та у 9 (19,6 %) випадках у хворих, яких зарахували до 2-ї групи. Ці дані вірогідно відрізняють травматичність ЛХЕ від ВХЕ та свідчать на користь безпечного перебігу післяопераційного періоду при застосуванні малоінвазивного оперативного втручання у хворих на ГДХ.

Наші дані підтвердили безпечність виконання ЛХЕ у хворих похилого віку. У хворих після 60 років було виконано

34 операції з приводу ГДХ, 25 (73,5 %) з яких проведені лапароскопічно (лише в одному випадку вдалося до конверсії) та 9 (26,5 %) — традиційним способом.

Аналіз морфологічних форм ГДХ свідчить про приблизну частоту зустрічальності гангренозних форм холециститу у хворих після 40 років (табл. 1). Ми відзначили навіть зменшення гангренозних форм ГДХ у хворих після 60 років (1 випадок, 3,0 %). Швидше за все, це «компенсується» незначним зростанням кількості флегмонозних форм у хворих на ГДХ з віком.

За показниками ускладнень (загалом їх було 14 у хворих обох груп) перебіг післяопераційного періоду не відрізнявся суттєво у хворих похилого віку.

Таким чином, аналіз власного клінічного досвіду й отриманих у даному клінічному спостереженні результатів свідчить на користь можливості та доцільності виконання мінімально інвазивних оперативних втручань у хворих на ГДХ похилого віку. Складність оперативного лікування цієї категорії хворих зумовлена, поперше, віком і, по-друге, частотою наявності супровідних захворювань з боку серцево-судинної та дихальної систем, що загалом значно підвищує ризик хірургічної операції.

Отже, ми вважаємо, що виконання малоінвазивної ЛХЕ в осіб похилого віку, хворих на ГДХ, дозволяє виконати необхідний обсяг оперативних втручань, що сприяє усуненню

Таблиця 1

### Морфологічні форми гострого деструктивного холециститу у хворих різного віку

Вік, років	Морфологічна форма, абс. (%)			Усього, абс.
	Катаральний	Флегмонозний	Гангренозний	
21–30	9 (42,9)	11 (52,4)	1 (4,7)	21
31–40	9 (36,0)	14 (56,0)	2 (20)	25
41–50	10 (16,8)	10 (58,1)	4 (8,0)	24
51–60	8 (28,6)	18 (64,3)	2 (7,1)	28
Після 60	6 (17,6)	27 (79,4)	1 (3,0)	34
Усього	42 (31,8)	80 (60,6)	10 (7,6)	132



альтеративних проявів захворювання, задовільному перебігу післяопераційного періоду, відсутності ускладнень і побічних впливів.

Незважаючи на існуючі обмежені показання щодо виконання ЛХЕ у хворих на ГДХ похилого віку, ми вважаємо за доцільне рекомендувати хірургам при виборі хірургічної тактики керуватися положеннями про мінімальні інвазивні втручання у таких хворих, що дозволяє мінімізувати травматичний вплив на організм у цілому.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Dubois F. The epic of laparoscopy in gallbladder surgery / F. Dubois // *Rev. Prat.* – 2007. – Vol. 57, N 19. – P. 2198–2201.
2. Dubois F. Laparoscopic cholecystectomy. Technique and complications. Report of 2,665 cases / F. Dubois, G. Berthelot, H. Levard // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 1995. – Vol. 179, N 5. – P. 1059–1066.
3. Surlin V. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis / V. Surlin, A. Saftoiu, D. Dumitrescu // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 44. – P. 16544–16549.
4. Hartwig W. Acute cholecystitis: early versus delayed surgery / W. Hartwig, M. W. Buchler // *Adv. Surg.* – 2014. – Vol. 48. – P. 155–164.
5. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis / J. Hua, J. Gong, L. Yao [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol. 208, N 1. – P. 143–150.

6. *Single-access laparoscopic cholecystectomy versus classic laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* / J. Zehetner, D. Pelipad, A. Darehzereshki [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 235–243.

7. *Laparoscopic vs. open cholecystectomy for cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis* / Y. Cheng, X. Z. Xiong, S. J. Wu [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2012. – Vol. 59, N 118. – P. 1727–1734.

8. *Неотложная хирургия органов брюшной полости : клин. руководство* / П. Л. Ахметшин, А. А. Болдизхар, П. А. Болдизхар [и др.]; под ред. П. Г. Кондратенко, В. И. Русина. – Донецк : Издатель А. Ю. Заславский, 2013. – 720 с.

9. *Laparoscopic cholecystectomy — the new “gold standard”* / N. J. Soper, P. T. Stockmann, D. L. Dunnegan, S. W. Ashley // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 917–921.

10. *Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standard for golden years?* / J. Bingener, M. L. Richards, W. H. Schwesinger [et al.] // *Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 138, N 5. – P. 531–535.

#### REFERENCES

1. Dubois F. The epic of laparoscopy in gallbladder surgery. *Rev. Prat.* 2007; 57 (19): 2198–2201.
2. Dubois F., Berthelot G., Levard H. Laparoscopic cholecystectomy. Technique and complications. Report of 2,665 cases. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1995; 179 (5): 1059–1066.
3. Surlin V., Saftoiu A., Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (44): 16544–16549.

4. Hartwig W., Buchler M.W. Acute cholecystitis: early versus delayed surgery. *Adv. Surg.* 2014; 48: 155–164.

5. Hua J., Gong J., Yao L., Zhou B., Song Z. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Surg.* 2014; 208 (1): 143–150.

6. Zehetner J., Pelipad D., Darehzereshki A., Mason R.J., Lipham J.C., Katkhouda N. Single-access laparoscopic cholecystectomy versus classic laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2013; 23 (3): 235–243.

7. Cheng Y., Xiong X.Z., Wu S.J., Lin Y.X., Cheng N.S. Laparoscopic vs. open cholecystectomy for cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59 (118): 1727–1734.

8. Akhmetshin R.L., Boldizhar A.A., Boldizhar P. et al. *Neotlozhnaya khirurgiya organov bryushnoy polosti. Klinicheskoe rukovodstvo* [Urgent Surgery of the Abdominal Organs. Manual]. Kondratenko P.G., Rusin V.I. (eds). Donetsk, Zaslavsky Publ., 2013. 720 p.

9. Soper N.J., Stockmann P.T., Dunnegan D.L., Ashley S.W. Laparoscopic cholecystectomy — the new “gold standard”. *Arch. Surg.* 1992; 127: 917–921.

10. Bingener J., Richards M.L., Schwesinger W.H., Strodel W.E., Sirinek K.R. Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standard for golden years? *Arch. Surg.* 2003; 138 (5): 531–535.

Надійшла 17.02.2015  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Є. Вансович

УДК 616.366-089.87-072.1-06:616.34-007.43-007.271

О. І. Дронов, І. О. Ковальська, Т. В. Лубенець

## РІДКІСНИЙ ВИПАДОК ЗАЩЕМЛЕНОЇ ГРИЖІ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

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

УДК 616.366-089.87-072.1-06:616.34-007.43-007.271

А. И. Дронов, И. А. Ковальская, Т. В. Лубенець  
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ УЩЕМЛЕННОЙ ГРЫЖИ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Широкое внедрение лапароскопических технологий в хирургии позволило улучшить результаты операций, уменьшить их травматичность, снизить количество послеоперационных осложнений. В то же время появились новые осложнения, специфические для лапароскопической хи-



рургии. В статье приведен случай наблюдения за больной с ущемленной троакарной грыжей после лапароскопической холецистэктомии, которая осложнилась острой кишечной непроходимостью.

**Ключевые слова:** лапароскопическая хирургия, грыжа.

**UDC 616.366-089.87-072.1-06:616.34-007.43-007.271**

**O. I. Dronov, I. O. Kovalska, T. V. Lubenets**

**A RARE CASE OF INCARCERATED HERNIA AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY**

*O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Introduction.** Laparoscopic cholecystectomy particularly reduced the frequency of postoperative hernias compared with classical open technique. But now we have new specific to laparoscopic techniques complications, one of them is port-site hernias. Incidence of port-site hernias is 0.3–5.4%, factors contributing to their occurrence are older age, obesity, diameter and shape of trocar, the presence of abdominal wall hernias history, risk also increases with the number of installed ports.

**Materials and methods.** Here is the actual observation of postoperative hernia after laparoscopic cholecystectomy. We have case of a 47-year women with acute intestinal obstruction. In anamnesis she had laparoscopic cholecystectomy two years ago. The other surgical procedures as well as existing defects of the anterior abdominal wall in the survey at the time of hospitalization was not presented. X-ray examination revealed signs of acute intestinal obstruction. Cause of acute intestinal obstruction was pinched loop of small intestine in the anterior abdominal wall defect 1.5 cm in diameter, formed in the area of trocar installation. The removal of obstruction, bowel nasogastric intubation and suturing the anterior abdominal wall defect was performed. The postoperative period was normal.

**Conclusions.** The use of laparoscopic technology has led to a significant reduction in rate of complications, such as postoperative hernia. However, in small number of patients after laparoscopic surgery there are possible some specific complications, including rare localization with their complicated diagnosis.

**Key words:** laparoscopic surgery, hernia.

Широке впровадження лапароскопічних технологій у хірургії сприяло зниженню травматичності оперативних втручань, зменшенню частоти та тяжкості післяопераційних ускладнень, поліпшенню косметичного ефекту операцій. Лапароскопічна холецистектомія зокрема дозволила знизити частоту післяопераційних гриж порівняно з класичною відкритою методикою. Разом з цим з'явилися нові, специфічні для лапароскопічних методик, ускладнення [1]. Одними з них є троакарні грижі, що трапляються з частотою 0,3–5,4 %. Факторами, що сприяють їх появі, є літній вік, ожиріння, діаметр і форма троакарів, наявність гриж передньої черевної стінки в анамнезі [2]. Ризик розвитку троакарних гриж також зростає з кількістю встановлених троакарів [3]. Описані випадки защемлення тонкої кишки в ранньому післяопераційному періоді після холецистектомії на п'яту добу в зв'язку з необхідністю виконання ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії [4].

Наводимо власне спостереження післяопераційної грижі після лапароскопічної холецистектомії.

До відділення було госпіталізовано хвору 47 років з явищами гострої кишкової непрохідності. В анамнезі — лапароскопічна холецистектомія в іншій клініці два роки тому. Пацієнтка звичайної тілобудови, індекс маси тіла 28. Інших хірургічних втручань, а також наявних дефектів передньої черевної стінки при обстеженні на момент госпіталізації не виявлено.

Хвора скаржилася на переймоподібні болі у животі протягом останніх 16 год, нудоту, багаторазове блювання. При рентгенологічному обстеженні виявлено ознаки гострої кишкової непрохідності. Визначено діагноз: гостра спайкова кишка непрохідність.

Після проведення передопераційної підготовки хвору прооперовано, виконано лапаротомію. У черевній порожнині спайковий процес не виражений, причиною гострої кишкової непрохідності було рихтерівське защемлення петлі тонкої кишки в дефекті передньої черевної стінки діаметром 1,5 см, що утворився в зоні встановлення троакара в правому підребер'ї при виконанні лапароскопічної холецистектомії. Грижовий мішок знаходився в межах товщини передньої

черевної стінки, до операції при огляді він не визначався через невеликі розміри. Петля тонкої кишки життєздатна, непрохідність усунуто. Проведено назогастральну інтубацію кишечника й ушивання дефекту передньої черевної стінки. Післяопераційний період без особливостей.

## Висновки

Використання лапароскопічних технологій сприяє значному зменшенню частоти таких ускладнень, як післяопераційні грижі. Проте у деяких пацієнтів після лапароскопічних втручань спостерігаються подібні ускладнення, у тому числі рідкісної локалізації, з їх утрудненою діагностикою.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Imaging of complications associated with port access of abdominal laparoscopic surgery* / N. Y. Han, D. J. Sung, B. J. Park [et al.] // *Abdominal Imaging*. – 2014. – N 39 (2). – P. 398–410.
2. *Bunting D. M. Port-site hernia following laparoscopic cholecystectomy* / D. M. Bunting // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2010. – N 14 (4). – P. 490–497.
3. *Analysis of laparoscopic port site complications: A descriptive study*



/ S. Karthik, A. J. Augustine, M. M. Shibumon, M. V. Pai // Journal of Minimal Access Surgery. – 2013. – N 9 (2). – P. 59–64.

4. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography after laparoscopic cholecystectomy can strain the occurrence of trocar site hernia / F. Sumer, C. Kayaalp, M. A. Yagci [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2014. – N 16; 6 (11). – P. 568–570.

#### REFERENCES

1. Han N.Y., Sung D.J., Park B.J., Kim M.J., Cho S.B., Kim Y.H. Imaging of complications associated with port access of abdominal laparoscopic surgery. *Abdom Imaging* 2014 Apr; 39 (2): 398-410.

2. Bunting D.M. Port-site hernia following laparoscopic cholecystectomy. *JLS* 2010 Oct-Dec; 14 (4): 490-497.

3. Karthik S., Augustine A.J., Shibumon M.M., Pai M.V. Analysis of laparoscopic port site complications: A de-

scriptive study. *J Minim Access Surg* 2013 Apr; 9 (2): 59-64.

4. Sumer F., Kayaalp C., Yagci M.A., Otan E., Kocaaslan H. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography after laparoscopic cholecystectomy can strain the occurrence of trocar site hernia. *World J Gastrointest.* 2014 Nov 16; 6 (11): 568-570.

Надійшла 1.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Міщенко

УДК 616.366-089.87-072.1-06:616.366-002-036.1]-37-084

В. М. Клименко, Б. С. Кравченко, О. В. Захарчук,  
С. М. Кравченко, Д. В. Сиволап

## ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІД ЧАС ВИКОНАННЯ ОДНОПОРТОВОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,  
Багатопрофільна лікарня ТОВ «ВітаЦентр», Запоріжжя, Україна

УДК 616.366-089.87-072.1-06:616.366-002-036.1]-37-084

В. Н. Клименко, Б. С. Кравченко, А. В. Захарчук, С. М. Кравченко, Д. В. Сиволап  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕ-  
МЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ОДНОПОРТОВОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина,  
Многопрофильная больница ООО «ВитаЦентр», Запорожье, Украина

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) — это стандарт лечения желчнокаменной болезни. Однако при остром холецистите ЛХЭ приводит к росту частоты билиарных повреждений по сравнению с открытой техникой в 1,2–2 раза. Не определено место однопортового хирургического доступа при лечении острого холецистита.

В представленной работе, согласно данным дооперационного УЗИ, времени до момента операции, морфологической формы острого холецистита, разработаны критерии, позволяющие прогнозировать эффективность выполнения однопортовой холецистэктомии, использования дополнительного троакарного доступа. Показана необходимость планирования стандартной ЛХЭ или минилапаротомии с целью профилактики интраоперационных осложнений холецистэктомии при остром холецистите.

**Ключевые слова:** острый холецистит, однопортовая холецистэктомия, прогностические критерии, конверсия доступа.

UDC 616.366-089.87-072.1-06:616.366-002-036.1]-37-084

В. М. Клименко, Б. С. Кравченко, О. В. Захарчук, С. М. Кравченко, Д. В. Сиволап  
PREDICTION AND PREVENTION OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS DURING  
PERFORMING SINGLE-PORT CHOLECYSTECTOMY FOR ACUTE CHOLECYSTITIS

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine,  
Multi-field Hospital "VitaCenter", Zaporizhzhya, Ukraine

**Actuality.** Laparoscopic cholecystectomy (LCE) is the standard treatment of cholelithiasis. Acute cholecystitis increased incidence of biliary lesions during LCE as compared with the open technique in 1.2–2 times. There is no definition for single-port laparoscopic accesses for acute cholecystitis at present time.

**Goal.** Determination of the criteria for selecting patients, the timing of operation, prognostic factors increase access while performing single-port laparoscopic cholecystectomy and depending on the data ultrasonography, time of onset in patients with acute cholecystitis.

**Materials and methods.** The analysis of the performance of 52 cholecystectomy for acute cholecystitis through a transumbilical single-port laparoscopic access (SILS).

**Results.** For preoperative ultrasound isolated 3 groups of patients. Group 1: bladder wall thickness of 3 mm and a length of 60 mm bladder, planned SILS access. 2nd group: bladder wall thickness to 4–8 mm and a length of 60–80 mm bladder, planned SILS access with optional additional



trocar or conversion to standard laparoscopic. 3rd group: bladder wall thickness more than 8 mm and a length more than 80 mm bladder — performed diagnostic laparoscopy through the SILS access to estimations of conversion necessity to standard LCE or minimal laparotomic access. Group 1 — SILS-cholecystectomy (catarrhal form, since disease up to 24 hours) — 13 patients, two-additional 5-mm port in the right upper quadrant — SILS “plus”. Group 2 (phlegmon form, up to 48 hrs) — SILS-cholecystectomy — 20 patients, 6 — SILS “plus”, in 3 — conversion to laparoscopic cholecystectomy. In the third group (6 patients, phlegmon and gangrene form, up to 72 hrs) isolated SILS was impossible.

**Conclusions.** Single-port cholecystectomy surgery is effective in acute cholecystitis taking into account the proposed criteria.

**Key words:** acute cholecystitis, single-port cholecystectomy, prognostic criteria for conversion of access.

## Вступ

В 1992 р. на погоджувальній конференції з жовчнокам'яної хвороби Національного інституту охорони здоров'я (NIH, США) метод лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) визнаний стандартом лікування [1]. Понад 90 % холецистектомій нині виконуються за допомогою мінімально інвазивного підходу. Мінімізація хірургічної травми живота привела до появи однопортових методик (SILS), операцій через природні отвори організму (NOTES) [2; 3].

Неабияке поширення гострого холециститу та незадоволеність отриманими результатами роблять проблему лікування цього захворювання актуальною в сучасній хірургії. Гостре запалення порушує нормальні анатомічні взаємовідношення і ускладнює верифікацію структур трикутника Кало, особливо якщо від часу між появою симптомів і до хірургічного лікування гострого холециститу минуло понад 72 год. Упровадження в клінічну практику лапароскопічних методик при лікуванні гострого холециститу призвело до зростання частоти біліарних ушкоджень, порівняно з відкритою технікою, у 1,2–2 рази [4–6].

Одне із завдань сучасної абдомінальної хірургії полягає у визначенні місця однопортових операцій в лікуванні гострого холециститу, обґрунтуванні доцільності виконання втручання, визначенні показань конверсії до традиційної лапароскопії для зниження час-

тоти ускладнень і ятрогенних ушкоджень [7; 8].

**Мета** роботи — визначити критерії відбору пацієнтів, терміни виконання операції, прогностичні фактори розширення доступу при проведенні однопортової та лапароскопічної холецистектомії залежно від даних ультразвукового дослідження (УЗД), часу від початку захворювання у пацієнтів із гострим холециститом.

## Матеріали та методи дослідження

З липня 2011 р. по грудень 2014 р. виконано 52 холецистектомії з приводу гострого холециститу через єдиний трансумбілікальний доступ. Гострий калькульозний холецистит відзначено у 46 випадках, гострий безкам'яний холецистит — у 6. Тривалість захворювання до моменту надходження до стаціонару — від 12 до 72 год, у середньому 28 год. Середній вік пацієнтів ( $47,0 \pm 1,1$ ) року (від 25 до 74 років). Чоловіків було 14, жінок — 38.

Проводилися стандартні загальноклінічні дослідження, ультразвукове сканування, фіброезофагогастроудоденоскопія з оглядом великого дуоденального сосочка і, за показаннями, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія і комп'ютерна томографія. При відборі пацієнтів враховували вік, період каменосійства, час від початку захворювання, супровідну патологію, кількість і характер операцій на верхньому поверсі черевної порожнини в анамнезі, наявність пупкової грижі.

Критерії відбору: гострий калькульозний і безкам'яний холецистит без екстравезикальних ускладнень.

Критерії виключення: загальні протипоказання до лапароскопії, некорегована коагулопатія, розлитий перитоніт, екстравезикальні ускладнення гострого холециститу, пацієнти з індексом маси тіла понад  $35 \text{ кг/м}^2$  (зважаючи на складність позиціонування порту й інструментів у черевній порожнині).

Рішення про ургентну операцію приймали на підставі даних клінічного й обов'язкового ультразвукового дослідження. Операції проводилися під комбінованим ендотрахеальним наркозом. Використовували лапароскопічне обладнання фірм “Karl Storz” та “Olympus”. При SILS-холецистектомії в усіх випадках виконували вертикальний або горизонтальний розріз завдовжки 2,0–2,5 см через пупок залежно від його форми. Під візуальним контролем у черевну порожнину встановлювали порт EndoCone (Karl Storz, Німеччина) або Ендопорт (ППП, Казань, Татарстан), що додатково зменшувало ризик ятрогенних ушкоджень у пацієнтів з операціями на верхньому поверсі черевної порожнини в анамнезі.

Застосовували інструменти для однопортових операцій за Dapri або Cuschieri. Жовчний міхур витягали з черевної порожнини в контейнері через пупковий порт. Ділянку операції санували, дренирування проводилося за показаннями. Конверсія лапароскопічних доступів — правобічна



трансректальна мінілапаротомія.

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними доопераційного УЗД, виділяли три групи пацієнтів з різним типом змін жовчного міхура. Перша група (15 пацієнтів) — товщина стінки міхура до 3 мм і довжина міхура до 60 мм, планувався однопортовий доступ. Друга група (29 пацієнтів) — товщина стінки міхура до 4–8 мм і довжина міхура до 60–80 мм, планувався однопортовий доступ з можливістю встановлення додаткового троакара або конверсія доступу в стандартний лапароскопічний. Третя група (6 пацієнтів) — товщина стінки міхура більше 8 мм і довжина міхура більше 80 мм, установлювався трансумбілікальний порт, проводилася діагностична лапароскопія для оцінки інтраопераційної ситуації, зважаючи на прогнозовану складність тракції міхура при однопортовій методиці, також не виключалася конверсія у стандартний лапароскопічний або мінімальний лапаротомний доступ. При морфологічному дослідженні катаральний холецистит виявлено у 36 пацієнтів, флегмонозний — у 12 та у 4 пацієнтів — гангренозна форму запалення.

У першій групі (n=17) 15 пацієнтам проведена SILS-холецистектомія (катаральна форма запалення, з моменту захворювання до 24 год); 2 пацієнтам знадобилося встановлення додаткового 5-мм порту в правому підребер'ї (SILS «плюс») для додаткової тракції через набряк у ділянці шийки міхура (флегмонозна форма, з моменту захворювання до 24 год).

У другій групі (n=29, флегмонозна форма запалення, з моменту захворювання до 48 год) ізольована SILS-холецистектомія проведена у 20 пацієнтів. У 6 хворих цієї групи виконували SILS «плюс»: 2 хворим че-

рез обмеження тракції жовчного міхура внаслідок вісцерального ожиріння, 2 пацієнтам зі спайковим процесом у результаті попередніх операцій на верхньому поверсі черевної порожнини, 2 хворим через набряк у ділянці шийки міхура. У 3 випадках проведена конверсія на стандартний лапароскопічний доступ унаслідок ятрогенного ушкодження міхурової артерії та вираженого інфільтрату у ділянці трикутника Кало.

У третій групі (n=6; флегмонозна форма запалення — 4 пацієнти, гангренозна — 2, з моменту захворювання до 72 год) у 3 пацієнтів знадобилася SILS «плюс» через виражене порушення странгуляції внаслідок масивного набряку стінки жовчного міхура та проведення додаткового гемостазу в ложі внаслідок реактивного гепатиту. У 2 випадках проведена конверсія стандартним лапароскопічним доступом через кровотечу з міхурової артерії та виражений набряк у ділянці трикутника Кало. В 1 пацієнта знадобилася мінілапаротомія, зважаючи на щільний інфільтрат у ділянці гепатодуоденальної зв'язки.

Черевну порожнину дренивали у 22 випадках через отвір додаткового троакара дренажною системою за Редоном.

У всіх групах ятрогенних інтра- та післяопераційних ускладнень не відзначено.

У 16 пацієнтів діагностовано вправиму пупкову грижу, яку ліквідували під час ушивання рани.

### Висновки

1. Однопортовий доступ є одним із стандартів для виконання холецистектомії при гострому холециститі.

2. Розроблені критерії — тривалість захворювання до 48 год, ультразвукові ознаки (товщина стінки до 8 мм і довжина жовчного міхура до 80 мм) у більшості пацієнтів з гострим катаральним і флегмоноз-

ним холециститом дозволяють закінчити операцію із застосуванням однопортового доступу.

3. Доведено ефективність застосування додаткового троакарного доступу для завершення холецистектомії.

4. При тривалості гострого холециститу більше 72 год, товщині стінки міхура понад 8 мм і довжині міхура понад 80 мм необхідно виконувати лапароскопічну холецистектомію з прогнозуванням конверсії з мінімального лапаротомного доступу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Soper N. J. Mastery of endoscopic and laparoscopic surgery: Indications and Techniques / N. J. Soper, L. L. Swanstrom, W. S. Eubanks. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — 617 p.

2. Dunning K. Transumbilical laparoscopic cholecystectomy: a novel technique / K. Dunning, H. Kohli // Arch. Surg. — 2009. — Vol. 144, N 10. — P. 957–960.

3. Федоров И. В. Эндоскопическая хирургия / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, Л. Е. Славин. — М. : ГЭОТАР Медицина, 2009. — 544 с.

4. Гальперин Е. И. «Свежие» повреждения желчных протоков / Е. И. Гальперин, А. Ю. Чевокин // Хирургия. — 2010. — № 10. — С. 4–10.

5. Скумс А. В. Классификация ятрогенных повреждений желчных протоков после холецистектомии / А. В. Скумс, М. Е. Нечитайло, Ю. В. Снопко // Клиническая хирургия. — 2008. — № 5. — С. 25–30.

6. Strasberg M. An analytical review of vasculobiliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy / M. Strasberg, W. S. Helton // HPB. — 2011. — Vol. 13, N 1. — P. 1–14.

7. Prediction of difficulty and conversion in laparoscopic cholecystectomy / U. Jethwani, G. Sing, R. S. Mohil [et al.] // Minimally Invasive Surgery. — 2013. — Vol. 1. — P. 2–8.

8. Single-incision laparoscopic surgery (SILS) vs. conventional multiport cholecystectomy: systematic review and meta-analysis / S. R. Markar, A. Karthikesalingam, S. Thrumurthy [et al.] // Surg Endosc. — 2012. — Vol. 26, N 5. — P. 1205–1213.

### REFERENCES

1. Soper N.J., Swanstrom L.L., Eubanks W.S. Mastery of endoscopic and laparoscopic surgery: Indications and



Techniques, 3rd Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 617 p.

2. Dunning K., Kohli H. Transumbilical laparoscopic cholecystectomy: a novel technique. *Arch Surg* 2009; 144 (10): 957-960.

3. Fedorov I.V., Sigal E.I., Slavin L.Ye. *Endoskopicheskaya khirurgiya* [Endoscopic Surgery]. Moscow, GEOTAR MEDITSINA, 2009. 544 p.

4. Galperin Ye.I., Chevokin A.Yu. "Fresh" damages of the bile ducts. *Zhurnal. im N. I. Pirogova* 2010; 10: 4-10.

5. Skums A.V., Nechitaylo M.Ye., Snopok Yu.V. Classification of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy. *Klinichna khirurgiya* 2008; 5: 25-30.

6. Strasberg M., Helton W.S. An analytical review of vasculobiliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy. *HPB* 2011; 13 (1): 1-14.

7. Jethwani U., Singh G., Mohil R.S., Kandwal V., Razdan S., Chouhan J., Saroha R., Bansal N. Prediction of difficulty and conversion in laparoscopic

cholecystectomy. *Minimally Invasive Surgery* 2013; 1: 2-8.

8. Markar S.R., Karthikesalingam A., Thrumurthy S., Muirhead L., Kinross J., Paraskeva P. Single-incision laparoscopic surgery (SILS) vs. conventional multiport cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2012 May; 26 (5): 1205-1213.

Надійшла 1.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Грубнік

УДК 616.366-002.2-089

В. Д. Шейко, С. І. Панасенко, Д. А. Ситнік

## ЗАПОБІГАННЯ УШКОДЖЕННЯМ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯХ В УМОВАХ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

УДК 616.366-002.2-089

В. Д. Шейко, С. І. Панасенко, Д. А. Ситнік

### ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯХ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

Выполнение лапароскопической холецистэктомии в условиях деструктивного холецистита связано с повышенным риском травмирования печеночных протоков. Обобщен собственный опыт лапароскопических холецистэктомий при деструктивном холецистите у 357 пациентов в возрасте от 20 до 92 лет. Установлен факт соответствия принятой в клинике хирургической тактики международным и национальным рекомендациям экспертов в контексте безопасности выполнения операций. Предложенные мероприятия в виде «критического взгляда со стороны» и приема «чулка» в дополнение к основным рекомендациям экспертов позволяют успешно выполнять 93,8 % операций при остром деструктивном холецистите в видеолапароскопическом режиме.

**Ключевые слова:** лапароскопическая холецистэктомия, осложнения, ятрогенная травма, повреждение желчевыводящих протоков.

UDC 616.366-002.2-089

V. D. Sheyko, S. I. Panasenko, D. A. Sytnik

### PREVENTING DAMAGE TO THE BILE DUCTS DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS

The Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine

**Background.** The obvious advantages of laparoscopic cholecystectomy over traditional operations led to its rapid spread, as gallbladder diseases treatment method. The performance of laparoscopic cholecystectomy in terms of destructive cholecystitis associated with an increased risk of injury to the hepatic ducts.

**Methods of research.** Retrospective analysis of the statistical data of the informational-analytical Department of M. V. Sklifosovsky Hospital, medical card patients with acute cholecystitis and histopathological studies macropreparation for 2005–2014, summarized own experience of laparoscopic cholecystectomies in destructive cholecystitis in 357 patients at the age from 20 to 92 years old, there were 109 men and 248 women.

**Results.** Most patients (72.8%) in the preparation of the elements the Calot's triangle was not difficult and laparoscopic cholecystectomy was performing in a classical way "from the cervix". Prior to the main real-time, more than half (58.8%) patients needed pre-puncture of the gallbladder. When complex laparoscopic cholecystectomy preparation gall bladder performed from the bottom 19, a combined 34 and the receiving of the "stocking" in 21 cases. Special attention deserves organizational tactic "critical side view", which is introduced in our clinic and is in the presence of operating on the main stage competent in laparoscopic cholecystectomy surgeon, who is not a member of the core operating team. It is established that compliance with clinic surgical tactics of international and national experts recommendations in the context of security operations.

**Conclusions.** The proposed activities in the form of "critical side view" and taking the "stocking" in addition to the basic recommendations of experts can successfully implement 93.8% of transactions in acute destructive cholecystitis in video-assisted laparoscopic mode.

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, complications, iatrogenic injury of the biliary ducts.





## Вступ

Очевидні переваги лапароскопічної холецистектомії (ЛХ) порівняно з традиційними операціями зумовили її швидке розповсюдження як методу лікування захворювань жовчного міхура (ЖМ). Незважаючи на підвищення оперативного досвіду хірургів, паралельно зі зростанням кількісних показників ЛХ спостерігається збільшення частоти ятрогенних ушкоджень жовчних проток (УЖП). Домінує загальноприйнята думка, що гострий холецистит і його деструктивні форми (ГДХ) — це один із головних чинників, що впливає на можливість УЖП [2; 3; 5; 6]. У свою чергу, необхідність виконання відкритих холецистектомій як альтернативи ЛХ у найбільш складних випадках є причиною збільшення частоти УЖП унаслідок загального зниження досвіду роботи у відкритій хірургії [4].

Серед ускладнень ЛХ трапляються досить серйозні, у тому числі УЖП, післяопераційні білію- та геморагії, ушкодження кишечника тощо [3; 4]. Основні механізми УЖП полягають в електрокоагуляційному або інцизійному ураженні, що первинно можуть бути не виявлені. Поширення серед малоінвазивних хірургів концепції критичного погляду безпеки (КПБ) є прогресивним, проте залишає відкритими питання щодо безпечності ЛХ при ГДХ і, зокрема, заходів, спрямованих на запобігання УЖП [1; 7].

**Мета** дослідження полягала в узагальненні досвіду ЛХ при ГДХ і визначенні чинників впливу щодо запобігання УЖП під час операції.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний когортний аналіз статистичних даних інформаційно-аналітичного відділу ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського, даних медичних карток пацієнтів із гострим холециститом і патогістологічні дослідження макропрепаратів за 2005–2014 рр.

Проаналізовано дані наукових джерел інформації (наукові друковані видання, MEDLINE, Embase).

### Результати дослідження та їх обговорення

Сучасні соціально-економічні зміни негативно впливають на процес надання невідкладної хірургічної допомоги населенню, про що свідчать значущі зміни у клініко-епідеміологічній структурі хворих, яких госпіталізовано до нашої клініки. Так, за останнє десятиліття ми спостерігаємо прогресивне збільшення частоти госпіталізацій пацієнтів із ГДХ, що змусило нас свого часу переглянути парадигму хірургічної тактики та розширити показання до ЛХ.

Протягом досліджуваного періоду було госпіталізовано 544 пацієнти з гострим холециститом, при цьому 408 (75 %) хворих госпіталізовані в термін понад 24 год від початку захворювання. При катаральному холециститі виконано 61 ЛХ, при флегмонозному — 236, гангренозному — 121.

Зміст оперативного прийому при ГДХ суттєво відрізнявся від такого при катаральному холециститі. Окрім цього, паралельно зі збільшенням кількості ЛХ при ГДХ ми спостерігаємо зростання частоти конверсійних лапаротомій. Саме цей факт спонукав нас провести детальний аналіз особливостей відеолапароскопічного

ного оперативного прийому при ГДХ (табл. 1).

Серед 357 пацієнтів досліджуваної групи було 109 чоловіків і 248 жінок віком від 20 до 92 років (у середньому 58 років).

У всіх випадках ГДХ спостерігали ті чи інші явища перитоніту у вигляді місцевих форм перитоніту й інфільтратів. У 37,3 % випадків перивезикальний інфільтрат мав ригідний характер і потребував значних зусиль та обережності при вісцеролізії. Крім цього, деякі пацієнти потребували додаткової лапаросанакції через наявність перивезикального абсцесу (9,2 %) і розповсюджених форм перитоніту (9,5 %). До початку основного оперативного прийому більше половини (58,8 %) пацієнтів потребували попередньої пункції ЖМ. Важливим компонентом цього етапу ми вважаємо не лише спорожнення міхура, а і його пункційну санацію антисептиками, що зменшує інтенсивність контамінації черевної порожнини при препаруванні та, особливо, при фрагментації ЖМ.

У більшості пацієнтів (72,8 %) препарування елементів трикутника Кало було нескладним і ЛХ виконували класичним способом «від шийки».

У 97 пацієнтів виникли суттєві технічні складнощі, що у 23 (6,4 %) випадках зумовило конверсійний перехід до традиційної операції, а у 74 — ЛХ

Таблиця 1

### Особливості відеолапароскопічного оперативного прийому

Компоненти оперативного прийому	Абс. (%)
Вісцероліз при ригідному перивезикальному інфільтраті	133 (37,3)
Санація перивезикального абсцесу	33 (9,2)
Лапаросанакція при розповсюджених формах перитоніту	34 (9,5)
Пункція жовчного міхура	210 (58,8)
Препарування жовчного міхура «від шийки»	260 (72,8)
«від дна»	19 (5,3)
комбіновано	34 (9,5)
прийом «панчохи»	21 (5,9)
«Критичний погляд зі сторони»	76 (21,3)
Конверсія	23 (6,4)



належала до так званих складних холецистектомій. При складних ЛХ препарування ЖМ виконували «від дна» у 19 випадках, комбіновано — у 34 та прийомом «панчохи» — у 21 випадку.

Прийом «панчохи» полягає у комбінованому препаруванні ЖМ із додатковим субсерозним препаруванням у проксимальному напрямку муфти кишені Гартмана та міхурової протоки, що унеможливорює великі УЖП та травми судин і створює умови для надійного лігування цих структур.

Окремої уваги заслуговує організаційно-тактичний прийом «критичного погляду зі сторони», який запроваджений у нашій клініці та полягає у присутності в операційній на основному етапі компетентного у ЛХ хірурга, який не є членом основної операційної бригади. Його завдання — візуальний критичний супровід процесу препарування елементів трикутника Кало та обробки протоки й артерії ЖМ.

Застосування комбінації цих двох методів у 21 випадку дозволило уникнути потенційної конверсії, яка була показана, виходячи із концепції КПБ.

Інші заходи, що супроводжували основний оперативний прийом, мали непостійний і спорадичний характер (наприклад, застосування додаткових інструментів, лігатурна обробка протоки тощо).

Причинами конверсійних лапаротомій у 18 випадках була груба деструкція проксимальних відділів ЖМ, у 2 випадках — холецистодуоденальні нориці, а також УЖП, неконтрольована кровотеча і синдром Міріззі II ступеня — по одному випадку.

Один випадок ранньої післяопераційної кровотечі ліквідовано шляхом релапароскопії.

У двох випадках спостерігалися малі (клас А за Bismut) УЖП — 0,6 % від усіх ЛХ при ГДХ. Крайове ушкодження гепатикохоledoха розпізнано інтраопераційно й усунуто при конверсійній лапаротомії. Некроз проксимальної кукси міху-

рової протоки розпізнаний у ранньому післяопераційному періоді й ліквідований при лапаротомії. В обох випадках — клінічне одужання. Великих УЖП при ГДХ у наших спостереженнях не зареєстровано.

## Висновки

1. Більшості пацієнтів із ГДХ (72,8 %) може бути виконана стандартна ЛХ, яка залишається основним методом лікування ГДХ за умови дотримання канонів КПБ.

2. Доповнення комплексу заходів КПБ прийомами «критичний погляд зі сторони» та «панчоха» дозволяє збільшити відсоток успішних малоінвазивних операцій при ГДХ до 93,8 %.

3. Конверсійна холецистектомія із традиційного доступу — основний оперативно-тактичний маневр при неможливості виконання безпечної ЛХ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Профилактика поврежденных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии: клинические рекомендации украинской ассоциации специалистов по миниинвазивным, эндоскопическим и лазерным технологиям* / М. Е. Ничитайло, В. В. Грубник, А. В. Скумс [и др.] // *Клінічна хірургія*. — 2013. — № 6. — С. 5–10.

2. *Коломійцев В. І. Пошкодження жовчних проток під час лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів з ускладненим гострим калькульозним холециститом: фактори ризику і профілактика* / В. І. Коломійцев, О. М. Сироїд // *Шпитальна хірургія*. — 2014. — № 2. — С. 62–65.

3. *Keus F. Gallstone disease: Surgical aspects of symptomatic cholelithiasis and acute cholecystitis* / F. Keus, I. A. Broeders, C. J. van Laarhoven // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 20, N 6. — P. 1031–1051.

4. *Insufficient safety measures reported in operation notes of complicated laparoscopic cholecystectomies* / K. A. Booi, P. R. de Reuver, B. Nijssse [et al.] // *Surgery*. — 2014. — Vol. 155, N 3. — P. 384–389.

5. *Intraoperative assessment of biliary anatomy for prevention of bile duct injury: a review of current and future patient safety interventions* / K. T. Buddingh, V. B. Nieuwenhuijs, L. van Buuren [et al.] // *Surg Endosc*. — 2011. — Vol. 25, N 8. — P. 2449–2461.

6. *One thousand laparoscopic cholecystectomies in a single surgical unit using the “critical view of safety” technique* / C. Avgerinos, D. Kelgiorgi, Z. Touloumis [et al.] // *J Gastrointest Surg*. — 2009. — Vol. 13, N 3. — P. 498–503.

7. *Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES)* / M. Eikermann, R. Siegel, I. Broeders [et al.] // *Surg Endosc*. — 2012. — Vol. 26, N 11. — P. 3003–3039.

## REFERENCES

1. *Nichitaylo M.E., Grubnik V.V., Skums A.V. et al. Prophylaxis of injuries of biliary ducts in laparoscopic cholecystectomy: clinical recommendations of Ukrainian Association of specialists for miniinvasive, endoscopic and laser technologies. Klinichna khirurgiya 2013; 6: 5-10.*

2. *Kolomyitsev V.I., Syroid O.M. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy in patients with complicated acute cholecystitis: prediction and prophylaxis. Shpytalna khirurgiya 2014; 2: 62-65.*

3. *Keus F., Broeders I.A., van Laarhoven C.J. Gallstone disease: Surgical aspects of symptomatic cholelithiasis and acute cholecystitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20 (6): 1031-1051.*

4. *Booi K.A., de Reuver P.R., Nijssse B. et al. Insufficient safety measures reported in operation notes of complicated laparoscopic cholecystectomies. Surgery 2014; 155 (3): 384-389.*

5. *Buddingh K.T., Nieuwenhuijs V.B., van Buuren L. et al. Intraoperative assessment of biliary anatomy for prevention of bile duct injury: a review of current and future patient safety interventions. Surg Endosc 2011; 25 (8): 2449-2461.*

6. *Avgerinos C., Kelgiorgi D., Touloumis Z. et al. One thousand laparoscopic cholecystectomies in a single surgical unit using the “critical view of safety” technique. J Gastrointest Surg 2009; 13 (3): 498-503.*

7. *Eikermann M., Siegel R., Broeders I. et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Surg Endosc 2012; 26 (11): 3003-3039.*

Надійшла 17.02.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Грубнік



В. В. Бойко, С. В. Сушков, Є. Г. Доценко, М. О. Тижненко

## БЕЗГАЗОВА ЛАПАРОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ, РИЗИКИ ТА ПЕРЕВАГИ

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії  
імені В. Т. Зайцева НАМН України», Харків, Україна

УДК 616-006-089:616-091

В. В. Бойко, С. В. Сушков, Е. Г. Доценко, М. А. Тыжненко

**БЕЗГАЗОВАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ, РИСКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА**

ДУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», Харьков, Украина

Изложен опыт применения безгазовых лапароскопических методов при остром и хроническом холецистите. Описаны встретившиеся нам трудности и риски, возможности их предотвращения.

**Ключевые слова:** безгазовая холецистэктомия, оперативная техника.

UDC 616-006-089:616-091

V. V. Boyko, S. V. Sushkov, Ye. G. Dotsenko, M. O. Tyzhnenko

**GASLESS LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY, THE RISKS AND BENEFITS**

V. T. Zaytsev Institute of General and Emergency Surgery NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

**Aims** — to study the optimization approaches in gasless laparoscopic cholecystectomy.

**Methods.** We used gasless laparoscopic cholecystectomy in strict conditions, which include: elderly age of the patient, the presence of severe cardiopulmonary disease, heart defects. From 2011 to 2014 we have performed 18 such interventions. Postoperative complications occurred in 3 patients. There were no deaths.

**Results.** The distinctive features of the operative technique are the following: 1) The projective introduction of the upper 5 mm port directly below the costal margin and the seizure of the gallbladder by the port not in the bottom area, but closer to the cervix, that allows to create both the traction of the gallbladder and establish the largest working area under the liver; 2) Mobilization of the body and the neck of the gallbladder before the mobilization of the hepatoduodenal ligament, which allows to create greater mobility of vascular-ductal structures and improve visualization; 3) Prune the gallbladder from the bed — it is appropriate to preliminary separate the bottom area to prevent its detachment. The drainage was performed conventionally — by two 16–18 F pipe drains, to the bladder bed and the right side. Intraoperative blood loss was (130.0±37.5) ml, the operative time was 68.75 minutes. Conversions have not been applied.

**Conclusion.** The advantages of this technique are the expansion of the category of patients whom laparoscopic techniques can be applied to, better visualization comparing to open methods, and early patients' activation.

**Key words:** gasless cholecystectomy, operative technique.

Способи створення інтраабдомінального простору при проведенні лапароскопії сьогодні вважаються досить вивченими. Елевація черевної стінки за рахунок нагнітання у черевну порожнину газу є основним методом, добре відпрацьованим і відносно безпечним [1]. Технологія лапароліфтингу, що прийшла на заміну напруженому пневмоперитонеуму з усіма притаманними йому недоліками, так і не стала масовою [2].

Ми застосовували безгазову лапароскопічну холецистектомію за суворими показаннями, до яких належали: літній і старечий вік хворого, наяв-

ність серцево-легеневої тяжкої патології, вади серця. З 2011 по 2014 рр. нами виконано 18 таких втручань, 10 пацієнтів оперовані ургентно з приводу деструктивних форм гострого холециститу, 8 хворих планово. Середній вік пацієнтів — 73,4 року. Чоловіків було 9, жінок 9. Пацієнти оперовані під спінальною (n=11) і перидуральною анестезією (n=7). Післяопераційні ускладнення розвинулися у 3 хворих: в 1 випадку — пневмонія, у 2 випадках — жовчовитікання по контрапертурі, що тривало 10–11 діб. Летальних випадків не було. Середній ліжко-день після операції становив 6,9 доби.

Робочий простір у черевній порожнині створювали шляхом ліфтингу передньої черевної стінки у 3 точках: у ділянці верхнього 5 мм порту й обох 10 мм портів. Тракцію здійснювали за допомогою фіксуючих лігатур до апоневроза у ділянці троакарних ран. У 5 випадках у пацієнтів раніше були втручання на органах черевної порожнини, що змусило встановлювати перший троакар Хессона за допомогою відкритої методики. У 4 хворих у зв'язку з вираженістю спайково-інфільтративного процесу в підпечінковому просторі встановлювали додатковий порт для відведення дванадцятипалої



кишки і сальника від зони операції.

Особливостями оперативної техніки вважаємо:

1. Проекційне введення верхнього 5 мм порту безпосередньо нижче реберної дуги та захоплення жовчного міхура не у ділянці дна, а ближче до шийки, що дозволяє одночасно виконувати тракцію жовчного міхура та створювати максимальну робочу зону під печінкою.

2. Мобілізація тіла та шийки жовчного міхура перед мобілізацією гепатодуоденальної зв'язки, що дозволяє створити більшу мобільність судинно-протокових структур і поліпшити візуалізацію.

3. При відсіканні жовчного міхура від ложа доцільніше попередньо відсепарувати ділянку дна для запобігання її відриву.

4. Найбільша небезпека полягає в ризику термічної та

механічної травми дванадцятипалої та товстої кишок, для запобігання цьому використовували тільки біполярні коагулятори.

Дренування здійснювали стандартно — двома трубковими дренажами 16–18 F до ложа міхура і по правому флангу. Інтраопераційна кровотрата становила ( $130,0 \pm \pm 37,5$ ) мл, тривалість операції — 68,75 хв. Конверсії не застосовувалися.

Перевагами даної методики вважаємо розширення категорії хворих, яким можна застосовувати лапароскопічні методики, кращу візуалізацію порівняно з відкритими методами, ранню активізацію пацієнтів. До негативних моментів можемо зарахувати неповну оцінку стану інших органів черевної порожнини, ризик травми порожнистих органів, відносну вузькість кутів маніпуляції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Borota A. V. Лапаролифтинговая лапароскопическая холецистэктомия у лиц с высоким операционным риском / А. В. Борота, О. В. Совпель, В. В. Мате // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». — 2013. — Т. 13, вип. 1. — С. 12–14.

2. *Establishing pneumoperitoneum: Verres or Hasson? The debate continues* / N. Dunne, M. I. Booth, T. C. Dehn [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2011. — Vol. 93, N 1. — P. 22–24.

#### REFERENCES

1. Borota A.V., Sovpel O.V., Mate B.B. Laparolifting laparoscopic cholecystectomy in patients with high operative risk. *Visnyk VDNZU "Ukrainska medychna stomatologichna akademiya"* 2013; 13 (1): 12-14.

2. Dunne N., Booth M.I., Dehn T.C. et al. Establishing pneumoperitoneum: Verres or Hasson? The debate continues *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2011; 93 (1): 22-24.

Надійшла 8.05.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Міщенко

## СИМПОЗИУМ З БІОЕТИКИ: ЗАПРОШУЄМО ДО УЧАСТІ

У Києві 22–23 жовтня відбудеться VII Міжнародний симпозиум з біоетики, присвячений теоретичним і світоглядним перспективам розвитку біоетики, етико-правовим питанням трансформації системи охорони здоров'я, науковій і альтернативній медицині, соціальним реаліям медичної та екологічної біоетики, методологічним проблемам трансляції біоетичних знань.

Організатори симпозиуму — Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Одеський національний медичний університет, Українська асоціація з біоетики, Національний науковий центр медико-біотехнічних проблем НАН України.

Основні теми симпозиуму — теоретико-світоглядні перспективи біоетики, ноетика як новий виток розвитку біоетики, філософські питання і соціальні реалії маніпулювання свідомістю, біоетика та сучасна психологічна практика, спільносвіт людини та інших живих істот в аспекті екологічної біоетики, проблеми, міфи та парадокси медичної біоетики, психодуховні виміри здоров'я і хвороби у науковій та альтернативній медицині, етико-правові питання трансформації системи охорони здоров'я, методологічні проблеми трансляції біоетичних знань.

Заплановано також круглий стіл з питань моральних вимірів війни й етики військових конфліктів, маніпуляції свідомістю в умовах інформаційного суспільства і глобалізації, віртуалізації та мілітаризації сучасного світу, уникнення антропологічної катастрофи та переходу людства у якісно новий еволюційний стан солідарності й альтруїзму, можливості нових вимірів і шляхів розвитку біоетики й ноетики.

До участі у симпозиумі запрошуються науковці, яких цікавить ця проблематика. Заявки на участь і реєстрацію приймаються до 14 жовтня ц. р., тези і статті за тематикою симпозиуму — до 14 вересня.

Більш детальну інформацію Ви можете одержати в оргкомітеті за адресою: кафедра філософії, НМАПО ім. П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, Київ, 04112. Тел. (+38 044) 205-49-87, (+38 067) 418-68-10. e-mail: der\_schura@hotmail.com (Киричок Олександр Борисович, відповідальний секретар симпозиуму), pustovit-svetlana@rambler.ru (Пустовіт Світлана Віталіївна, доктор філософських наук, професор, заступник голови оргкомітету симпозиуму, зав. кафедри філософії НМАПО ім. П. Л. Шупика, президент Української асоціації з біоетики).





## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

**Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

**Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

**Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважусьмо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.**

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

**Редакційна колегія**

### **Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»**

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.





9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

**Editorial board**

## Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founders*

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, V. V. Babiyyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

# 2015



	Січень	Лютий	Березень
Пн	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29

	Квітень	Травень	Червень
Пн	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Вт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Ср	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Чт	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Пт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Сб	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Нд	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28

	Липень	Серпень	Вересень
Пн	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27

	Жовтень	Листопад	Грудень
Пн	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27