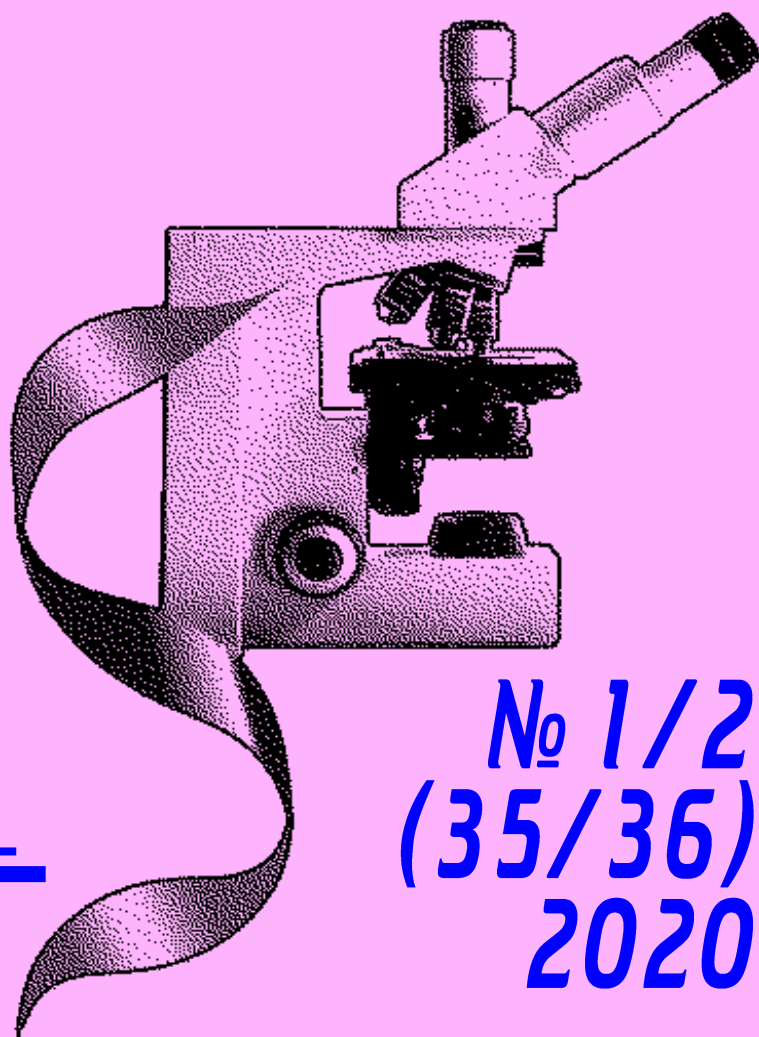


ДОСЯГНЕННЯ Д БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1/2
(35/36)
2020

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

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

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Л. С. ГОДЛЕВСЬКИЙ

Відповідальний секретар

Доктор медичних наук професор П. Б. АНТОНЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський, В. В. Годован,
А. І. Гоженко, М. Я. Головенко, Д. І. Заболотний, М. А. Кашталъян,
В. Й. Кресюн, А. П. Левицький, О. О. Мардашко, М. С. Регеда,
Ю. Г. Романова, А. С. Сон, О. О. Старець, О. А. Шандра, Т. О. Філіпова

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія), В. М. Коваленко (Київ),
М. М. Корда (Тернопіль), В. А. Кордюм (Київ), О. О. Кришталь (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. Г. Резніков (Київ),
А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ), Ральф Хусс (Німеччина),
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1/2 (35/36) 2020

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58, (048) 723-29-63

E-mail:

odmeded@onmedu.edu.ua

Сайт:

http://biomed.odmu.edu.ua

Редактор випуску

О. В. Бровкін

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Досягнення біології та медицини

№ 1/2 (35/36) 2020

ISSN 2519-2280

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 28.12.2020.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 6,51.

Тираж 100 пр. Зам. 2195.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

ОЦІНКА ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ
НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ
ТА СПЕКТРАЛЬНІ ДАНІ СИРОВАТКИ КРОВІ
У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ
З КАРДІАЛЬНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ
В. А. Штанько, Н. В. Тофан, О. В. Хижняк,
В. Б. Яблонська, І. Г. Юрданова 4

ЛІКУВАННЯ
СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ
В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19:
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ
Л. С. Холопов, Г. В. Лагутіна, З. П. Коврига 8

Огляди

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ
ТА ТЕХНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ
НА МОДЕЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ ФОРМИ
АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ
Джіль Луїджтеллаар, Джерард Ойджен 15

ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
ПРИ ЛІКУВАННІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ
В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ І ТЕРАПЕВТА
І. В. Андрусішина, В. О. Баташова-Галінська 29



Одеса
Одеський медуніверситет
2019

**ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

ПОЄДНАННЯ СИНДРОМУ НЕЛЬСОНА І ФЕНОМЕНА «ПОРОЖНЬОГО ТУРЕЦЬКОГО СІДЛА» З ДИФУЗНИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ М. М. Перепелюк, О. В. Чехлова	34
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Клінічний випадок

ВЕДЕННЯ КОМОРБІДНОГО ПАЦІЄНТА З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ ПРОТЕЗОВАНОГО КЛАПАНА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ М. В. Демиденко, А. А. Демиденко, С. А. Тихонова, О. М. Тімаков	38
ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ТОКСИЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ ЗМІШАНОГО ГЕНЕЗУ Т. М. Курчик, С. А. Тихонова	43

Конференція

СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ О. Б. Задорожна, В. О. Ситнікова, Г. П. Тарновська, О. А. Задорожний, С. В. Чернієвський, В. А. Шевченко	47
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЗАВЕРШЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ГЕПАТИТОМ С Т. Я. Москаленко, С. Г. Чернієвська, О. А. Задорожний, В. А. Задорожний, С. В. Чернієвський, А. С. Костюк	48
ЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ В ПРОГНОЗУВАННІ РІВНЯ ВАСПІНУ Д. І. Пільов, Л. В. Журавльова	49
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В СТАДІЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ Ю. І. Ржевська, С. Б. Стречень, Т. В. Трегуб, Г. Г. Відавська	49
ВПЛИВ ПІСЛОНЕФРИТУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ Т. Я. Москаленко, О. Б. Задорожна, А. А. Гриценко, В. А. Задорожний, О. В. Мартиновська, В. А. Шевченко	50
УЛЬТРАЗВУКОВИЙ СУПРОВІД ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ В УМОВАХ БАГАТОПРОФІЛЬНОЇ ЛІКАРНІ С. Б. Стречень, А. О. Соломка, В. І. Чернова, Р. В. Бурсанов, К. Ю. Смуженко	51

НОВІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІДЕОПАТИЧНОГО ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ О. О. Яковлева, А. О. Жамба, О. Ю. Гойна-Кардасевич	52
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»	54
----------------------------------------------------------------------------------	----

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у журналі «Досягнення біології та медицини», який видається 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 Ірини Петрівни Камишної за тел. +38 (048) 728-50-32 (р.), +38 (068) 908-06-06 (м.), e-mail: iryna.kamyshna@onmedu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082, або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для І. П. Камишної.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 5 від 24.12.2020 р.*

*Recommended to print by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University
Protocol № 5 of 24.12.2020*

До відома авторів!

Журнал публікує наукові праці вітчизняних і закордонних авторів з актуальних питань біологічних та медичних наук, які пройшли peer-reviewer процедуру рецензування.

For authors!

The Journal publishes scientific works of Ukrainian and foreign authors on actual problems of biological and medical sciences, who had peer-reviewer procedure.

Передплатний індекс 08205

Dosâgnennâ biologii ta medicini [Text] : scientific journal
/ founders the National Academy of Sciences of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa : ONMedU, 2020
2020 N 1/2 (35/36). – 100 copies
ISSN 2519-2280

© Одеський національний медичний університет, 2020

УДК [616.12-008.331.1+616.12-005.04]-053.9-056.257

В. А. Штанько, канд. мед. наук, доцент,
Н. В. Тофан, канд. мед. наук,
О. В. Хижняк, канд. мед. наук, доцент,
В. Б. Яблонська, канд. мед. наук, доцент,
І. Г. Юрданова

ОЦІНКА ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ДАНІ СИРОВАТКИ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З КАРДІАЛЬНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ

Одеський національний медичний університет

Серед найбільш значущих факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень ожиріння посідає лідируючі позиції та є найбільш частою асоційованою коморбідністю у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) [1; 2]. Окрім того, ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку та прогресування ІХС [3]. Як відомо, саме комбінація ІХС з АГ вважається найбільш прогностично несприятливою, особливо в осіб літнього віку. Стратифікація ризику кардіоваскулярних ускладнень при АГ з таким супровідним захворюванням, як стенокардія напруження, передбачає дуже високий ступінь ризику ускладнень навіть при нормальному високому рівні артеріального тиску [4]. Також одне з досліджень відмічає, що ІХС є одним із незалеж-

них прогностичних маркерів раптової кардіальної смертності, поряд з віком, цукровим діабетом і гіпертрофією лівого шлуночка серця [5].

У нашому попередньому дослідженні було визначено позитивну кореляцію між зростанням індексу маси тіла (ІМТ) та прогресуванням стадії серцевої недостатності ($r=0,78$; $p<0,05$). Також встановлено, що ожиріння провокує більш часте приєднання фібриляції передсердь порівняно з групою без наявності підвищеного ІМТ [1]. За даними Фремінгемського дослідження, між ІМТ і розмірами й товщиною лівого шлуночка серця існує достовірний взаємозв'язок. Такий взаємозв'язок залишався достовірним навіть при урахуванні статі, віку та рівня артеріального тиску [6]. Установлено, що навіть незначне підвищення арте-

ріального тиску у пацієнтів з ожирінням веде до зростання маси міокарда лівого шлуночка серця [7]. Отже, ожиріння є вагомим фактором, що сприяє декомпенсації стану пацієнта, а також знижує ефективність фармакотерапії (ФТ).

Тому метою дослідження було виявити вплив ожиріння на динаміку клініко-лабораторних показників і спектрометричних даних у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією, комбінованою з ішемічною хворобою серця, на ефективність проведеної фармакотерапії.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі внутрішньої медицини № 2 Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ були обстежені та лікувалися 60 пацієнтів, середній вік — $(68,2 \pm 5,9)$ року. Серед них 25 чоловіків, середній вік —

(65,8±8,5) року, 35 жінок — (72,3±7,9) року. Усі пацієнти обстежені відповідно до рекомендацій Європейської спілки з кардіології (European Society of Cardiology — ESC) [8]. Хворі були розподілені на дві групи: перша група (n=30) — пацієнти з АГ та ІХС з ІМТ < 25 кг/м². Друга група (n=30) складалася з пацієнтів з АГ та ІХС, у яких ІМТ > 30 кг/м². В обох групах була призначена комбінована фармакотерапія: лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота.

Лазерна кореляційна спектроскопія (ЛКС) була спеціальним методом обстеження пацієнтів. Це багатопараметровий біофізичний метод лабораторного аналізу, що ґрунтується на вимірюванні спектральних характеристик індукованого монохроматичного випромінювання при проходженні його через

біологічну рідину [9]. Досліджуваним біоматеріалом була сироватка крові. Кров брали до початку призначення ФТ і на 10-й день її проведення за методикою, розробленою Ю. І. Бажорою і Л. О. Носкіним [10].

У кожного хворого враховували такі показники: ІМТ, вегетативний індекс Кердо (ВІК) та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD.

Отримані дані обробляли за допомогою методів непараметричної статистики (Statistica 10.0).

Результати дослідження та їх обговорення

У групі з АГ та ІХС і підвищеним ІМТ превалює ожиріння 1-го ступеня (44,6 %). Водночас серед чоловіків спостерігається майже однаковий внесок ожиріння 1-го та 2-го ступеня (40 та 36,7 %), а серед жінок до-

мінує ожиріння 1-го ступеня, внесок якого є більшим, ніж у загальній сукупності пацієнтів (53,9 і 44,6 %). Водночас процент хворих з абдомінальним ожирінням є дуже високим і у чоловіків, і у жінок з переважанням серед останніх (84,6 і 76,7 % відповідно).

У табл. 1 розглянуто вплив приєднання ожиріння на клінічні, лабораторно-інструментальні дані та особливості субфракційного розподілу сироватки на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у хворих з АГ у поєднанні з ІХС.

До початку ФТ спостерігається різниця між значеннями ІМТ у досліджуваних групах: ІМТ = 23,4 кг/м² у пацієнтів без ожиріння та 30,9 кг/м² у хворих з ожирінням. Рівень ЧСС в обох групах знаходиться в межах нормокардії. Показник систо-

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників і субфракційного перерозподілу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця залежно від наявності ожиріння при застосуванні комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота»

Клінічні дані та ЛКС	Динаміка показників до та під час застосування ФТ			
	ІМТ<30 (n=30)		ІМТ>30 (n=30)	
	До ФТ	Під час ФТ	До ФТ	Під час ФТ
Вік, років	67,2±7,7		63,8±10,4	
ІМТ, кг/м ²	23,4 (22,1; 24,9)	23,7 (22,2; 24,8)	30,9** (30,6; 33,7)	30,8# (30,7; 33,0)
ЧСС, уд. за хв	72,0 (68,0; 82,5)	69,0 (57,5; 80,0)	77,0 (67,5; 80,0)	66,0 (60,7; 73,0)
САТ, мм рт. ст.	165,0 (150,0; 165,0)	130,0* (120,0; 132,5)	172,5 (155,0; 180,0)	160,0 (151,2; 167,5)
ДАТ, мм рт. ст.	90,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	87,5 (80,0; 96,2)	80,0 (76,2; 87,5)
ВІК, од.	-11,1 (-28,8; -6,1)	-25,0* (-40,3; 0)	-19,4 (-25,8; -10,3)	-25,1 (-42,8; -7,0)
Холест., ммоль/л	4,8 (4,5; 5,7)	4,7 (4,3; 4,8)	4,9 (4,7; 7,6)	4,6 (4,4; 5,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,7; 5,7)	5,2 (4,8; 5,8)	6,4** (5,4; 8,3)	5,8 (4,9; 7,5)
Мікроальб., г/л	0,01 (0,00; 0,03)	0,01 (0,00; 0,09)	0,03 (0,00; 0,10)	0,02 (0,00; 0,07)
Креатинін, мкмоль/л	83,5 (69,2; 96,7)	100,0* (93,5; 110,0)	69,5 (61,7; 98,7)	93,5 (82,2; 106,5)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	75,3 (58,6; 85,7)	58,2* (51,2; 66,2)	98,6** (68,7; 113,1)	76,6# (62,6; 99,1)
I ДДЗ, %	4,0 (2,0; 9,7)	6,0 (2,0; 12,0)	5,0 (0; 12,0)	4,0 (2,2; 7,0)
II ДДЗ, %	16,0 (11,0; 33,7)	29,0* (14,0; 40,5)	16,5 (13,7; 39,5)	21,0 (14,2; 22,0)
III ДДЗ, %	24,5 (17,2; 30,5)	26,0 (11,5; 36,5)	23,5 (19,7; 56,7)	25,5 (14,0; 32,2)
IV ДДЗ, %	16,0 (0,7; 41,7)	28,0* (4,0; 51,5)	16,5 (5,2; 37,7)	40,0# (18,5; 51,5)
V ДДЗ, %	10,5 (0,5; 36,5)	8,0 (0; 18,5)	0,6 (0; 7,7)	12,0 (3,5; 19,2)

Примітка. * — p<0,05 під час ФТ порівняно з до ФТ; ** — p<0,05 до ФТ у трьох порівнюваних групах; # — p<0,05 під час ФТ у трьох порівнюваних групах.

лічного артеріального тиску (САТ) у групах спостереження майже однаковий та відповідає 1-му ступеню АГ; діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) у групі без ожиріння — 1-му ступеню АГ, а в групі з наявністю ожиріння — високому нормальному рівню. Вегетативна нервова регуляція спрямована у напрямку парасимпатикотонії, фізіологічної у першій групі (ІМТ<30) та патологічної — у другій (ІМТ>30). Рівень загального холестерину знаходиться в референтних межах. 75-й перцентиль рівня холестерину групи з ожирінням є підвищеним на відміну від такого іншої групи (7,675 і 5,775 ммоль/л відповідно). Рівень глікемії в групі без ожиріння не перевищує нормальні значення, тимчасом як у другій — спостерігається незначна гіперглікемія (6,4 ммоль/л). Також і 75-й перцентиль за рівнем глікемії групи з ІМТ>30 кг/м² є підвищеним і перевищує такий у пацієнтів з ІМТ<30 кг/м² (8,375 і 5,775 ммоль/л відповідно). Показник медіани рівня креатиніну статистично не відрізняється. Значення ШКФ є вищим у групі з ожирінням (98,6 і 75,3 мл/хв/1,73 м² відповідно), проте обидва показники знаходяться у референтних межах.

Субфракційний розподіл сироватки крові обох груп, згідно з даними ЛКС-метрії, є практично ідентичним до початку ФТ. Так, у ньому переважають частки низько-, середньо- та великомолекулярні розміром 11–150 нм, яким відповідають катаболічно-, інтоксикаційно- та алергоспрямовані зрушення. Субстратами їх є низько- та високомолекулярні ліпопротеїнові комплекси та імунні комп-

лекси середнього розміру [9; 10]. Отже, наявність ожиріння суттєво не впливає на характер субфракційного перерозподілу у пацієнтів з відсутністю дисліпідемії.

На тлі ФТ значення САТ нормалізувалось у пацієнтів першої групи, тимчасом як у хворих з ожирінням показник САТ залишився без динаміки. Показник ДАТ залишався без динаміки в обох групах спостереження. Вегетативний індекс Кердо на тлі терапії у групі з нормальним ІМТ прямує у бік патологічної парасимпатикотонії (-25,0 і -11,1 Од. відповідно), а в групі з ожирінням залишається без змін. Рівень глікемії за 75-м перцентилем на тлі ФТ перевищує такий у групі з ожирінням порівняно з нормальним ІМТ та відповідає гіперглікемії (7,575 і 5,875 ммоль/л відповідно). Відмічається зростання рівня креатиніну у групі без ожиріння на 16,5 мкмоль/л (100,0 і 83,5 мкмоль/л відповідно). Показник ШКФ знижується у даній групі на 17,1 мл/хв/1,73 м² (58,2 і 75,3 мл/хв/1,73 м² відповідно) та відповідає функціональній нирковій недостатності.

Щодо субфракційного розподілу згідно з параметрами ЛКС-метрії, достовірна динаміка реєструється у групі з нормальним ІМТ. Частки розміром 11–30 нм зростають на 13,0 % (29,0 і 16,0 % відповідно). Отже, в даній групі на тлі терапії збільшився внесок катаболічно-спрямованих зрушень [10]. Водночас у цій групі також зросли і частки розміром 71–150 нм на 12,0 % (28,0 і 16,0 % відповідно). А значить, терапія сприяла зростанню і внеску алергоспрямованих зрушень [10]. Такі зміни у даній групі асоціювалися з

виникненням медикаментозної функціональної ниркової недостатності. Тим же часом у групі з ожирінням не відмічалось статистично значущих достовірних змін на тлі лікування, проте у субфракційному перерозподілі домінуючими є частки розміром 71–150 нм, внесок яких є більшим, ніж у першій групі (40,0 і 28,0 % відповідно). Результати порівняння подано на рис. 1.

Таким чином, у групі з наявністю ожиріння не розвинулось порушення ниркової функції, але зберігалися незначна гіперглікемія та патологічна парасимпатикотонія (трофотропний вплив на кардіоваскулярну систему надсегментарного відділу вегетативної нервової системи) на тлі лікування. Проте незважаючи на комбіновану антигіпертензивну терапію, показник САТ залишався підвищеним. Також і за даними ЛКС-метрії не було відмічено динаміки спектральних зрушень на відміну від групи без ожиріння. У групі без ожиріння зміна ВІК від фізіологічних до помірних патологічних значень свідчить про зростання напруження вегетативної нервової системи, спрямованого на адаптацію організму до нормотензивних значень артеріального тиску. У даній групі з нормальним ІМТ негативний вплив на ниркову функцію супроводжувався змінами субфракційного складу сироватки крові. Дана особливість може бути пов'язана з депонуванням лікарських засобів у жировій тканині, внаслідок чого концентрація їх у сироватці є меншою та не викликає побічних ефектів, як у групі без ожиріння. Так, у пацієнтів, що померли від передозування

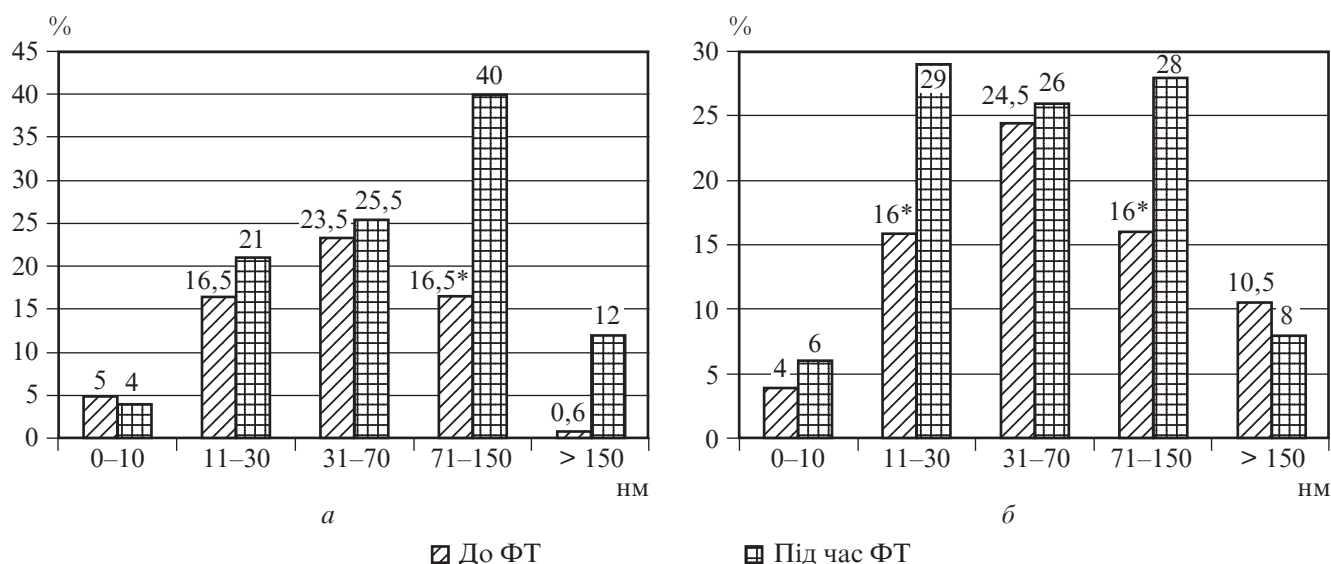


Рис. 1. Порівняння субфракційного розподілу на тлі фармакологічної терапії комбінацією «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II, III з ішемічною хворобою серця та ожирінням (а) та у хворих з артеріальною гіпертензією II, III з ішемічною хворобою серця та нормальним індексом маси тіла (б): * — $p < 0,05$ на тлі фармакологічної терапії порівняно з до фармакологічної терапії

морфіну, на аутопсії було виявлено, що концентрація наркотичного засобу у жировій тканині була такою ж, а іноді навіть вищою, ніж у сироватці крові [11]. Однак виявлена особливість у досліджених нами коморбідних кардіальних пацієнтів з ожирінням потребує подальшого більш поглибленого вивчення механізмів фармакокінетики та фармакодинаміки антигіпертензивних препаратів.

Ключові слова: індекс маси тіла, фармакотерапія, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, вегетативна нервова система.

ЛІТЕРАТУРА

- Штанько В. А., Тофан Н. В. Особливості структури коморбідності і комбінованої фармакотерапії при ішемічній хворобі серця в поєднанні з первинною артеріальною гіпертензією в пожилому віці. *Досягнення біології та медицини*. 2013. № 21 (1). С. 47–51.
- Тофан Н. В. Систематизація сучасної патології та особливості фар-

макотерапії у кардіологічних хворих літнього віку. *Хістм*. 2013. № 15. С. 172.

- Philip A. Ades, Patrick D. Savage. Obesity in Coronary Heart Disease: An Unaddressed Behavioral Risk Factor. *Preventive Medicine*. 2017. Vol. 4. P. 117–119.

- Проблеми здоров'я та медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах (посібник) / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», 2017. 300 с.

- Sudden Cardiac Death in Hypertension Patients / P. Verdecchia, F. Angeli, C. Cavallini et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 73. P. 1071–1078.

- Тофан Н. В. Корекція гемодинамічних параметрів у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця в залежності від наявності гіпертрофії лівого шлуночка, ожиріння та множинної коморбідності. *Досягнення біології та медицини*. 2015. № 25 (1). С. 59–63.

- Independent effects of hypertension and obesity on left ventricle mass and geometry: evidence from the Cardiovision 2030 Study / A. Maugeri, J. Hruskova, J. Jakubik et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8 (3). P. 370.

- ESC Guidelines. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 33, 01 September 2018. P. 3021–3104.

- Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине: Монография. Одесса: Друк, 2002. 400 с.

- Запорожан В. Н., Носкин Л. А., Кресюн В. И. Факторы и механизмы саногенеза: монография. Одесса: ОНМедУ, 2014. С. 217–334.

- Drug deposition in adipose tissue and skin: evidence for an alternative source of positive sweat patch tests / J. A. Levisky, D. L. Bowerman, W. W. Jenkins et al. *Forensic Science International*. 2000. Vol. 110. P. 35–46.

Надійшла до редакції 19.10.2020

Рецензент канд. мед. наук,
доц. В. М. Бондар,
дата рецензії 21.10.2020

ОЦІНКА ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ДАНІ СИРОВАТКИ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З КАРДІАЛЬНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ

У даному дослідженні вивчався вплив підвищення індексу маси тіла (ІМТ) на динаміку клінічних, лабораторних показників і параметрів лазерної кореляційної спектрометрії у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією, комбінованою з ішемічною хворобою серця. Оцінювалась ефективність проведеної фармакотерапії в залежності від наявності чи відсутності ожиріння. Визначено, що пацієнти з ожирінням є резистентними до антигіпертензивної терапії. Водночас у даній групі хворих не розвивалася функціональна ниркова недостатність на відміну від групи спостереження. Достовірна динаміка результатів ЛКС спостерігалась у пацієнтів з нормальним ІМТ при зниженні рівня швидкості клубочкової фільтрації на тлі нормалізації артеріального тиску. Визначено різне функціонування центрального відділу вегетативної нервової системи.

Ключові слова: індекс маси тіла, фармакотерапія, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, вегетативна нервова система.

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF OBESITY ON CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS AND SPECTRAL DATA OF BLOOD SERUM IN ELDERLY PATIENTS WITH CARDIAL COMMORBIDITY

Influence of increased body mass index on clinical, laboratory and laser correlation spectrometry data in elderly patients with primary hypertension combined with ischemic heart disease was studied in this investigation. Efficacy of pharmacotherapy was evaluated accordingly to presence or absence of obesity. It is determined that patients with obesity are resistant to antihypertensive treatment. At the same time in this group functional renal failure didn't develop in comparison with other group. Verified dynamic of laser correlation spectrometry was revealed in patients with normal body mass index who had decrease of renal function at the background of arterial pressure normalization. Variety of vegetative nervous system functioning was determined.

Key words: body mass index, pharmacotherapy, arterial hypertension, ischemic heart disease, vegetative nervous system.

УДК 616-018.2-08:616.9(578. 834)-036.21(048.8)

Л. С. Холопов, канд. мед. наук,

Г. В. Лагутіна,

З. П. Коврига

ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ

*Одеський національний медичний університет,
Центр репродуктивної та відновної медицини*

Одним з найпоширеніших питань, яке виникає у пацієнтів із системними захворюваннями під час пандемії COVID-19, це те, чи слід продовжувати або припинити приймати ліки від свого захворювання. З початком епідемії, що перейшла в пандемію, наші хворі з імунними порушеннями переповнені попередженнями про високий ризик тяжкої хвороби. Ці твердження ґрунтуються на загальних знаннях про підвищений ризик зараження у хворих на системне захворювання, екстра-

поляції інформації про інші інфекційні захворювання та на думці експертів. Узагальнені твердження з тих країн, що мають більший досвід лікування COVID-19, у цілому посиляються на «пацієнтів із серйозним основним захворюванням» як на високий ризик поганих результатів, без уточнення деталей.

Крім того, деякі недавні статті зосереджуються на можливих перевагах імунодепресивних препаратів, як синтетичних, так і біологічних, для боротьби з COVID-19, включаючи ранні

дані про позитивний вплив хлорохіну (ХХ) та гідроксихлорохіну (ГХХ). Поширення цієї інформації призвело до появи в пацієнтів із системними захворюваннями, зокрема з системним червоним вовчаком (СЧВ), ще однієї проблеми, пов'язаної з дефіцитом базисного препарату — ХХ чи ГХХ. Ситуація погіршувалася за рахунок лікарень, які намагалися заповнити запасами препаратами, дій урядів, які забезпечують постачання для лікування хворих на COVID-19, і навіть лікарів, що запасуються для особистого користування [1–5].

Ситуація, що склалася, у першу чергу стосується пацієнтів з СЧВ, тому що, згідно з офіційними рекомендаціями [6], ГХХ є базисним препаратом, який рекомендований майже всім пацієнтам для контролю симптомів за відсутності протипоказань і при певній ефективності. Брак базисного препарату провокує збільшення тривоги та невпевненості. Як і очікувалося, висока невизначеність пов'язана з високим емоційним стресом, тривожністю та депресією [1; 7–9]. Безперечно, весь світ зараз відчуває високий рівень невизначеності. У хворих на СЧВ уже спостерігається дуже високий рівень коморбідної тривоги та депресії. Крім того, є вагомі докази того, що психологічний стрес, як це спостерігається при депресії та тривозі, може сприяти запаленню при СЧВ. Механізми, що зв'язують емоційний стрес з імунною дисфункцією, були раніше описані: стрес змінює імунну функцію через зміни гіпоталамуса та надниркових залоз, які контролюють реакцію на стрес і секрецію кортизолу; це призводить до зниження чутливості імунних клітин до інгібіторної дії кортизолу і, отже, до стану хронічної дисрегуляції імунітету. Низка досліджень демонструє, що стресові ситуації у хворих на СЧВ можуть бути асоційовані з більшими рівнями фактора некрозу пухлин-альфа, більш високими показниками за шкалою SLEDAI, зниженням рівня комплементу та підвищенням рівня антитіл до двоспиральної ДНК [1; 10–13]. Чи можемо ми очікувати сплеск СЧВ на фоні прогресу пандемії? Чи буде потрібне посилення імунодепресивної терапії, з ще більшим ризиком для наших хворих на СЧВ [1]?

Відомо, що відміна ГХХ у хворих на СЧВ може спричини-

ти спалах захворювання. Це було наочно продемонстровано у кількох великих дослідженнях. Дослідження показують, що ГХХ забезпечує захист від спалахів протягом 3–6 міс. після припинення прийому; таким чином, ми знаємо, що деякі пропущені дози, або навіть тиждень-два відсутності ГХХ не матимуть критичного значення. Однак якщо пандемія триватиме місяцями, як прогнозують багато джерел, а при цьому можливий і дефіцит ГХХ, то майже напевно викличе серйозний спалах СЧВ. Залишається не визначеним питання впливу зменшення дози на ризик спалаху СЧВ. Деяким пацієнтам, можливо, доведеться зменшити дозу, щоб зберегти певний рівень захисту в умовах нестачі. Дійсно, в Італії, де всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 лікують ГХХ, і внаслідок цього дефіцит в амбулаторних аптеках вельми поширений, хворим на СЧВ рекомендують зменшити дози. Оптимальні дози ГХХ не відомі, а множинні фактори впливають на окремі зміни концентрації речовини в крові. Однак існує чітка кореляція між добовою дозою, концентрацією в крові та підвищеною активністю захворювання із ризиком спалаху. Тривале зменшення дози для деяких пацієнтів може спричинити серйозні спалахи, подібні до відміни [1; 14–19].

Досить іронічним наслідком ситуації може стати підвищення прихильності хворих на СЧВ до лікування ГХХ. Уже роками та десятиріччями ревматологи намагаються переконати хворих на СЧВ у безпечності та ефективності ГХХ при відносно невисокій вартості. Однак кілька досліджень попередніх років демонстрували нам до-

ної прихильності — приблизно у 20–50 % пацієнтів. Причиною поганої прихильності, які наводяться пацієнтами, є страх перед несприятливими наслідками та нерозуміння переваг. Існують прогнози, що «позитивна» інформація про антималярійні засоби допоможе перекопати хворих на СЧВ у користі ГХХ, і у подальшому ми зможемо побачити покращання прихильності [1; 20–26].

Днями були оприлюднені попередні висновки невеликого дослідження перебігу COVID-19 у 17 пацієнтів, які тривало приймали ГХХ для лікування СЧВ. На жаль, автори дійшли висновків, що тривалий прийом ГХХ не перешкодив у цих хворих розвитку COVID-19, як мінімум це стосується тяжких форм коронавірусної хвороби [27].

Ситуація, що склалася на даний момент, поставила лікарські асоціації у досить складне становище — з одного боку, перед лікарями і пацієнтами постають питання, на які немає однозначної відповіді, й лікарі очікують офіційних рекомендацій з цього приводу, з другого — відсутня доказова інформація для формування таких рекомендацій. У цьому суперечливому становищі ВОЗ та EULAR поки що утримуються від надання недостатньо обґрунтованих рекомендацій, а Британська й Американська ревматологічні асоціації визнали можливим та опублікували рекомендації, що базуються на тій інформації, яка доступна на даний момент [28; 29]. Найсвіжішими є рекомендації Американської колегії ревматологів, вони досить чіткі та лаконічні, їх було сформовано шляхом голосування експертів (ревматологів і інфекціоністів) за кожне положення цього документа [28;

29]. Ми приводимо основні положення останніх рекомендацій.

1. Загальні рекомендації для пацієнтів з ревматичними захворюваннями:

— ризик поганих результатів перебігу COVID-19 пов'язаний, головним чином, із загальними факторами ризику, такими як вік і коморбідність;

— пацієнтам слід дотримуватися загальних профілактичних заходів, таких як соціальна дистанція та гігієна рук;

— слід у розумних межах зменшити частоту зустрічей із представниками системи охорони здоров'я, наприклад, за рахунок зменшення частоти лабораторного моніторингу, використання методів телемедицини, збільшення інтервалів дозування між внутрішньовенними ліками;

— глюкокортикостероїди (ГКС) слід застосовувати в мінімально можливих дозах, за наявності ревматологічних показань незалежно від статусу інфекції та контактного анамнезу;

— ГКС не слід різко припиняти, незалежно від статусу інфекції та контактного анамнезу;

— призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів ангіотензинових рецепторів можливо продовжувати або починати у повних дозах за наявності показань.

2. Постійне лікування стабільних пацієнтів за відсутності інфекції та контактного анамнезу SARS-CoV-2:

— пацієнти можуть продовжувати приймати лікування базисними препаратами, у тому числі ГХХ, ХХ, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномід, такролімус, циклоспорин, мікофенолату мофетил, азатіоприн,

біологічні препарати, інгібітори янус-кінази (ЯК), а також нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);

— деносумаб можна вводити з подовженням інтервалів між дозуваннями не більш ніж до 8 міс.;

— не слід знижувати дози імунодепресантів пацієнтам з життєво небезпечним ураженням органів-мішеней в анамнезі.

3. У пацієнтів із СЧВ:

— при вперше діагностованому захворюванні ГХХ/ХХ слід призначати в повній дозі за наявності препарату;

— у вагітних із СЧВ продовжувати прийом ГХХ/ХХ у тій же дозі за наявності препарату;

— можливо призначення бемліумабу.

4. Лікування нещодавно діагностованих або активних запальних артритів за відсутності інфекції та контактного анамнезу SARS-CoV-2:

— можливо використання ГХХ/ХХ при достатній ефективності та за наявності препарату; або за неможливості доступу слід перейти до іншого базисного препарату;

— можливо використання інгібіторів ІЛ-6 при доступності препарату або слід розглянути можливість переходу на інший біологічний засіб. Комісія відзначила невизначеність щодо використання інгібіторів ЯК у цій ситуації;

— для пацієнтів із середньою та високою активністю захворювання, на фоні лікування синтетичними препаратами, можуть бути призначені біологічні препарати. Комісія відзначила невизначеність щодо використання інгібіторів ЯК у цій ситуації;

— можна починати лікування синтетичним базисним препаратом або замінювати один

синтетичний препарат на інший за необхідності;

— можливо призначення ГКС у низькій дозі (еквівалент преднізолону ≤ 10 мг) або НПЗП.

5. Лікування інших нещодавно діагностованих або активних ревматичних захворювань за відсутності інфекції та контактного анамнезу SARS-CoV-2:

— у пацієнтів із системним запаленням або ураженням життєво важливих органів (наприклад, вовчаковий нефрит або системний васкуліт) можна починати лікування ГКС або імунодепресантами у високих дозах;

— у пацієнтів з недавно діагностованим синдромом Шегрена, враховуючи недостатність даних щодо ефективності, не слід починати лікування ГХХ/ХХ.

6. Постійне лікування стабільних пацієнтів після контакту з SARS-CoV-2 (без симптомів, пов'язаних із COVID-19):

— використання ГХХ, сульфасалазину, інгібіторів ІЛ-6 та НПЗП можна продовжити;

— інші імунодепресанти, біологічні препарати та інгібітори ЯК слід тимчасово припинити до очікування негативного результату тесту на COVID-19 або через 2 тиж. спостереження без симптомів. Комісія відзначила невизначеність щодо необхідності припинення метотрексату та лефлуноміду у цій ситуації.

7. Лікування ревматичних захворювань в умовах документально підтвердженої або припущеної інфекції COVID-19:

— незалежно від тяжкості COVID-19, терапію ГХХ/ХХ або інгібіторами ІЛ-6 можна продовжувати, але інші базисні синтетичні, біологічні препарати та інгібітори ЯК слід припинити;

— пацієнтам з тяжкими респіраторними симптомами слід

припинити НПЗП. Але недостатньо даних щодо необхідності припинення НПЗП за відсутності тяжких симптомів [29].

Ми провели проспективне когортне дослідження стану фармакологічної допомоги хворим із системними захворюваннями сполучної тканини та її динаміки під час пандемії COVID-19.

Метою даної роботи є оцінка відповідності наявного фармакологічного лікування до чинних рекомендацій та виявлення наявності проблем, пов'язаних із впливом пандемії COVID-19.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено хворих, які знаходяться під спостереженням на кафедрі внутрішньої медицини № 2 з курсом клінічної фармакології у Центрі реконструктивної та відновної медицини (університетська клініка) Одеського національного медичного університету та які у період березень-квітень 2020 р. (у будь-який період від дати офіційного початку пандемії коронавірусної хвороби COVID-19 — 11 березня 2020 р. — до кінця квітня 2020 р.) приймали синтетичні та/або біологічні хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (ХМАРП) та/або ГКС у комбінаціях або у вигляді монотерапії.

У дослідження було включено 160 хворих ревматологічного профілю. Серед них було 43 чоловіки і 117 жінок у віці від 18 до 82 років. Середній вік пацієнтів ($51,0 \pm 14,5$) роки.

На рис. 1 представлено структуру основних захворювань пацієнтів. Як видно з наведених даних, переважну більшість становили хворі на ревматоїдний артрит (46 % пацієнтів), включаючи серонегативний

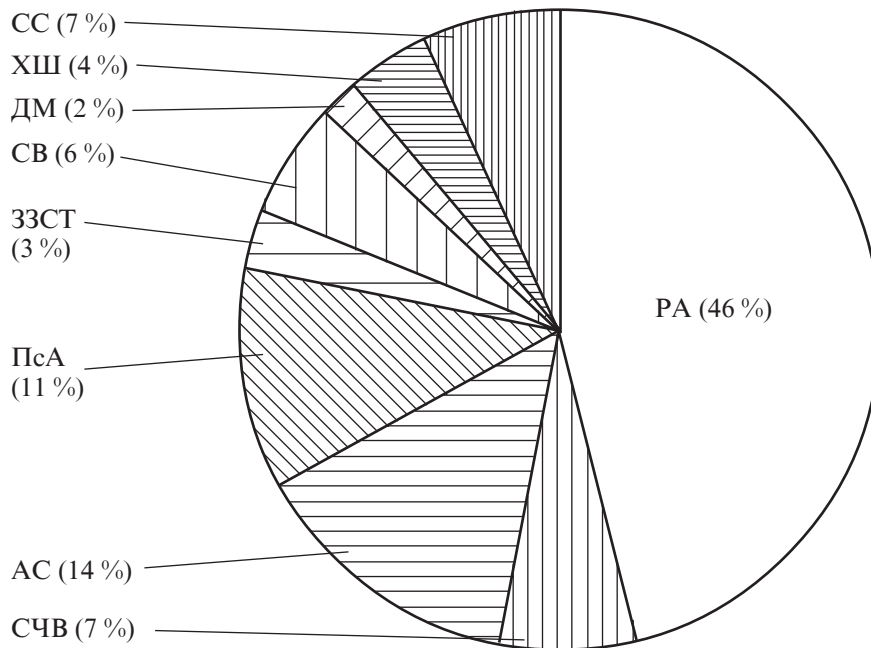


Рис. 1. Структура захворювань пацієнтів ревматологічного профілю: РА — ревматоїдний артрит, у тому числі серонегативний; СС — системна склеродермія; СЧВ — системний червоний вовчак; ХШ — хвороба Шегрена; ДМ — дерматоміозит і поліміозит; СВ — системні васкуліти; АС — анкілозуючий та недиференційований спондилоартрит; PsA — псоріатичний артрит; ЗЗСТ — змішане та недиференційоване захворювання сполучної тканини

ревматоїдний артрит. Близько 25 % пацієнтів страждали на серонегативні спондилоартропатії, серед яких 14 % — на анкілозуючий або недиференційований спондилоартрит, 11 % — на псоріатичний артрит. На СЧВ та системну склеродермію хворіли по 7 % пацієнтів, на хворобу Шегрена — 4 %, на системні васкуліти — 6 %. На дерматоміозит та поліміозит страждали 2 % пацієнтів; решта — близько 3 % — мали основний діагноз — змішане або недиференційоване захворювання сполучної тканини.

У табл. 1 наведено дані щодо фармакотерапії досліджуваних пацієнтів та її динаміку під час пандемії COVID-19. Як видно з наведених у табл. 1 даних, переважна більшість пацієнтів приймала один ХМАРП як у комбінації з ГКС і НПЗП, так і самостійно — 92,5 % пацієнтів на початку спостереження та

83,1 % — наприкінці. Комбінацію з двох та більше ХМАРП приймали 5,6 % пацієнтів на початку спостереження та 5,0 % — наприкінці. Невелика кількість — 1,9 % пацієнтів приймали ГКС без ХМАРП, а ГКС і НПЗП приймали відповідно 59,4 та 25,0 % хворих на початку спостереження й 55,6 та 26,3 % — наприкінці. Серед ХМАРП найчастіше призначався метотрексат, але кількість призначень за період спостереження скоротилася (з 53,1 до 51,9 %). Другим за частотою призначень був сульфасалазин (18,8 % хворих), при цьому частота його призначень зросла до 19,4 %. Також до початку пандемії COVID-19 часто призначався ГХХ (15,6 % пацієнтів), але частота його призначень значно скоротилася за період спостереження — до 5,6 % ($\chi^2=8,425$; $p=0,004$). Частота призначень азатиоприну зросла з 8,8 до 10,0 %

Таблиця 1

Фармакотерапія досліджуваних пацієнтів, абс. (%)

Препарат	До початку пандемії COVID-19	На кінець квітня 2020 р.
Один ХМАРП	148 (92,5)	133 (83,1)
Комбінація ≥ 2 ХМАРП	9 (5,6)	8 (5,0)
ГКС	95 (59,4)	89 (55,6)
Монотерапія ГКС	3 (1,9)	3 (1,9)
НПЗП	40 (25,0)	42 (26,3)
Метотрексат	85 (53,1)	83 (51,9)
Лефлюномід	3 (1,9)	3 (1,9)
Сульфасалазин	30 (18,8)	31 (19,4)
ГХХ	25 (15,6)	9 (5,6)*
Азатиоприн	14 (8,8)	16 (10,0)
Пеніциламін	2 (1,3 %)	2 (1,3)
Біологічні ХМАРП	7 (4,4)	7 (4,4)

Примітка. * — виявлено статистично значущу динаміку при аналізі з використанням χ^2 ($p < 0,05$); ХМАРП — хворобомодифікувальні антиревматичні препарати; ГКС — глюкокортикостероїди; ГХХ — гідроксихлорохін; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати.

без досягнення статистичної значущості. Відсоток призначень лефлюноміду (1,9%), пеніциламіну (1,3%) та біологічних ХМАРП (4,4%) не мав ніякої динаміки за період спостереження.

За період спостереження було 36 звернень пацієнтів до ревматолога. У зв'язку із запровадженням заходів щодо запобігання поширенню COVID-19, переважна більшість (83,3%) консультацій проводилися дистанційно з використанням сучасних засобів зв'язку, решта (16,7%) — особисто з використанням індивідуальних засобів захисту для забезпечення безпеки пацієнта і лікаря. Частина звернень (30,5%) були плановими; 8,3% — зумовлені погіршенням стану основного захворювання; первинними були 13,9% звернень; причиною решти 47,2% звернень стали різні фактори, пов'язані з пандемією COVID-19: «побоювання» пацієнтів щодо наявності в них автоімунного захворювання та прийому імуносупресивних ліків; а також з проблеми з при-

дбанням ГХХ у зв'язку з його відсутністю в аптеках.

Жодного випадку інфікування SARS-CoV-2 серед пацієнтів, включених до даного аналізу, не зареєстровано. У результаті проведених консультацій усі пацієнти отримали інформацію щодо особливостей їхньої поведінки в умовах пандемії COVID-19 у зв'язку з наявністю та лікуванням системного захворювання; для 5 (3,1%) хворих було зроблено первинне призначення лікування; у 2 (1,3%) відмінено ГКС; у 16 (10,0%) пацієнтів зроблена вимушена пауза в прийомі ГХХ, при цьому для 6 (3,8%) з них був призначений інший ХМАРП. Загалом заміну ХМАРП було рекомендовано для 8 (5,0%) пацієнтів, ще у 7 (4,4%) пацієнтів було проведено корекцію дозувань раніше призначених препаратів.

Результати дослідження та їх обговорення

Ведення пацієнтів з системними захворюваннями сполучної тканини у Центрі реконструктивної та відновної меди-

цини (університетська клініка) Одеського національного медичного університету базується на загальносвітових сучасних стандартах і рекомендаціях. Надання медичної допомоги цим хворим в умовах пандемії COVID-19 було пов'язано з низкою організаційних і медичних проблем, але незважаючи на це, проводилося відповідно до останніх світових та вітчизняних рекомендацій [28–30]. Залишається невирішеним питання щодо забезпечення хворих на системні захворювання ГХХ, але ж ця проблема є загальносвітовою й має бути врегульованою на державному рівні [1; 30].

Висновки

Можна вважати задовільним стан надання медичної допомоги хворим на системні захворювання сполучної тканини у Центрі реконструктивної та відновної медицини (університетська клініка) Одеського національного медичного університету та таким, що відповідає сучасним вимогам і стандартам. Забезпечення ХМАРП, зокрема ГХХ, має бути врегульованим відповідно до потреб пацієнтів.

Ключові слова: системні захворювання сполучної тканини, коронавірус.

ЛІТЕРАТУРА

1. Peschken C. A. Possible Consequences of a Shortage of Hydroxychloroquine for Lupus Patients Amid the COVID-19 Pandemic. *J. Rheumatol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200395>
2. Covid-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! / E. G. Favalli, F. Ingegnoli, O. De Lucia et al. *Autoimmun. Rev.* 2020. № 19 (5). DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102523](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523).
3. Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options / S. Khan, R. Siddique, M. A.

Shereen et al. *J. Clin. Microbiol.* 2020. № 58 (5). P. 187–220.

4. Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of covid-19? / G. Figueroa-Parra, G. M. Aguirre-Garcia, C. M. Gamboa-Alonso et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217322

5. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

6. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. P. 736–745.

7. What constitutes uncertainty in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis? / S. Cleathous, S. P. Newman, M. Shipley et al. *Psychology & health.* 2013. Vol. 28. P. 171–188.

8. Delis P. C. Uncertainty and quality of life in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Rehabilitation nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses.* 2019. Vol. 44. P. 2–10.

9. Yao H., Chen J. H., Xu Y. F. Patients with mental health disorders in the covid-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry.* 2020. Vol. 7. P. e21.

10. Tisseverasinghe A., Peschken C., Hitchon C. Anxiety and mood disorders in systemic lupus erythematosus: Current insights and future directions. *Curr. Rheumatol. Reports.* 2018. Vol. 20. P. 85.

11. Morand E. F. Systemic lupus erythematosus: Stress and the onset of SLE. *Nature reviews Rheumatology.* 2018. Vol. 14. P. 127–128.

12. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus / M. Postal, A. T. Lapa, N. A. Sinicato et al. *J. Neuroinflammation.* 2016. Vol. 13. P. 5.

13. Elevated salivary alpha-amylase level, association between depression and disease activity, and stress as a predictor of disease flare in systemic lupus erythematosus: A prospective case-control study / J. Y. Jung, J. Y. Nam, H. A. Kim, C. H. Suh. *Medicine.* 2015. Vol. 94. P. 1184.

14. Outcomes of systemic lupus erythematosus in patients who discontinue hydroxychloroquine / Z. Aouhab, H. Hong, C. Felicelli et al. *ACR Open Rheumatology.* 2019. Vol. 1. P. 593–599.

15. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus

erythematosus: A longitudinal cohort analysis / C. C. Mok, H. J. Penn, K. L. Chan et al. *Arthr. Care & Research.* 2016. Vol. 68. P. 1295–1302.

16. Sharp decline in hydroxychloroquine dosing-analysis of 17,797 initiators from 2007 to 2016 / R. B. Melles, A. M. Jorge, M. F. Marmor et al. *Clinical Rheumatology.* 2018. Vol. 37. P. 1853–1859.

17. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus / M. Jallouli, L. Galicier, N. Zahr et al. *Arthritis & Rheumatology.* 2015. Vol. 67. P. 2176–2184.

18. Association of polymorphisms of cytochrome p450 2d6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus / J. Y. Lee, N. Vinayagamoorthy, K. Han et al. *Arthritis & Rheumatology.* 2016. Vol. 68. P. 184–190.

19. Factors related to blood hydroxychloroquine concentration in patients with systemic lupus erythematosus / J. Yeon Lee, J. Lee, S. Ki Kwok et al. *Arthritis care & research.* 2017. Vol. 69. P. 536–542.

20. Colson P., Rolain J. M., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus sars-cov-2. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55. P. 105923. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923

21. Understanding nonadherence with hydroxychloroquine therapy in systemic lupus erythematosus / L. H. Liu, H. B. Fevrier, R. Goldfien et al. *J. Rheumatol.* 2019. Vol. 46. P. 1309–1315.

22. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: Results of a french multicentre controlled trial (plus study) / N. Costedoat-Chalumeau, L. Galicier, O. Aumaitre et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. P. 1786–1792.

23. Dynamic patterns and predictors of hydroxychloroquine nonadherence among medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus / C. H. Feldman, J. Collins, Z. Zhang et al. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2018. Vol. 48. P. 205–213.

24. Compliance and persistence with hydroxychloroquine in south korean patients with systemic lupus erythematosus / S. G. Lee, E. K. Park, J. H. Park et al. *Lupus.* 2018. Vol. 27. P. 753–761.

25. Health status and concomitant prescription of immunosuppressants are risk factors for hydroxychloroquine nonadherence in systemic lupus patients with prolonged inactive disease / M. Iudici, I. Pantano, S. Fasano et al. *Lupus.* 2018. Vol. 27. P. 265–272.

26. Cabral R. T. S., Klumb E. M., Carneiro S. Patients opinion and adher-

ence to antimalarials in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis treatment. *J. Dermatol. Treatment.* 2020. Vol. 31. P. 264–269.

27. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine / A. Mathian, M. Mahevas, J. Rohmer et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.

28. Clinical guide for the management of Rheumatology patients during the coronavirus pandemic. *British Society for Rheumatology.* 2020. Ver. 2. 16 p. URL: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/clinical-guide-rheumatology-patients-v2-08-april-2020.pdf>

29. COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Diseases Developed by the ACR COVID-19 Clinical Guidance Task Force. *Am. Coll. Rheumatol.* 2020. 2 p. URL: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-Patients-with-Rheumatic-Diseases.pdf>.

30. Актуальні рекомендації для ревматологів у зв'язку з пандемією COVID-19: ревматичні захворювання та коронавірусна інфекція (COVID-19). *Інформаційний бюлетень* / Р. І. Яцишин, І. Ю. Головач, О. П. Борткевич та ін. *Український ревматологічний журнал.* 2020. № 2 (80). С. 1–3.

Надійшла до редакції 14.09.2020

Рецензент д-р мед. наук

Л. Н. Єфременкова,

дата рецензії 17.09.2020

УДК 616-018.2-08:616.9(578.834)-036.21(048.8)

Л. С. Холопов, Г. В. Лагутіна, З. П. Коврига

ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ

У статті наведений огляд сучасної літератури щодо особливостей перебігу системних захворювань сполучної тканини в умовах пандемії COVID-19, а також існуючих проблем у лікуванні цих хворих, зокрема щодо застосування хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів і глюкокортикостероїдів, та шляхів їхнього розв'язання.

Нами проведено власне проспективне когортне дослідження, метою якого стала оцінка відповідності наявного фармакологічного лікування хворих із системними захворюваннями сполучної тканини щодо чинних рекомендацій, визначення динаміки та виявлення проблем, пов'язаних із впливом пандемії COVID-19.

Ключові слова: системні захворювання сполучної тканини, коронавірус.

UDC 616-018.2-08:616.9(578.834)-036.21(048.8)

L. S. Kholopov, G. V. Lagutina, Z. P. Kovryga

TREATMENT OF SYSTEMIC DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE DURING THE COVID-19 PANDEMIC: LITERATURE REVIEW AND OWN INVESTIGATION

The article reviews the current literature on the features of the course of systemic connective tissue diseases in the context of the COVID-19 pandemic, as well as the existing problems in the treatment of these patients, in particular the use of disease-modifying antirheumatic drugs and glucocorticosteroids, and ways of solving them.

We conducted our own prospective cohort study aimed at assessing the compliance of available pharmacological treatment of patients with systemic connective tissue disease with current guidelines, assessing its dynamics and identifying problems associated with the impact of the COVID-19 pandemic.

Key words: systemic connective tissue diseases, coronavirus.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 530.182+616.853+57.087.1

Джіль Луїджелаар, професор,
Джерард Ойджен

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТА ТЕХНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ НА МОДЕЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ ФОРМИ АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Центр когнітивних досліджень Дондерса, Редбоуд Університет, Наймеген, Нідерланди

Вступ

Доклінічний вибір моделі дослідження керується лише предиктивним потенціалом отриманих результатів, тобто наскільки отримані на моделі результати можуть передбачити відповідну ефективність за клінічних умов. Подібна здатність добре ілюструється на прикладі моделей спадкової форми абсансної епілепсії у щурів ліній GAERS і WAG/Rij під час тестування ефектів антиабсансних препаратів, таких як етосукцимід (ЕТЦ) та вальпроєва кислота (ВПА), а також бензодіазепінів. У всіх зазначених випадках характер впливу на модельовану та клінічну абсансну епілепсію є однаковим. Результати досліджень на вказаних моделях засвідчили коректність висновків щодо спектра дії препаратів, оскільки визначено дозозалежність, а також часову динаміку пригнічення біомаркерів абсансної епілепсії — спайк-хвильових розрядів (СХР) під впливом зазначених препаратів. Таким чином, електроенцефалографічні (ЕЕГ) показни-

ки є визначальними щодо оцінки впливу фармакологічних препаратів на прояви абсансної епілепсії. Огляд впливу більшості антиепілептичних препаратів на вказаних моделях епілепсії представлений у [19]. З того часу незначна кількість нових протиепілептичних (протиабсансних) препаратів з'явилася на фармацевтичному ринку.

Указані моделі також успішно використовують з метою передбачення можливої агравації СХР у пацієнтів. Так, зокрема, подібна дія була встановлена щодо ГАМК-міметиків тіагабіну і вігабатрину, низки блокторів натрієвого каналу, таких, наприклад, як ламотриджин, а також класичних протиепілептичних препаратів — фенітоїну та карбамазепіну. Подібні результати, які було отримано на моделях генетичних форм абсансної епілепсії, можна було б вважати коректними щодо заборони їхнього використання у відповідних випадках у клінічній практиці. Однак, наприклад, застосування ламотриджину, який є ефективним у клініч-

ній практиці та неефективний на спадкових моделях абсансної епілепсії, дозволяє вважати, що певні результати за умов експерименту можуть бути кваліфіковані як хибнопредиктивні. Також слід зазначити, що клінічна ефективність ламотриджину є меншою, ніж у ВПА та ЕТЦ [24; 27], і на щурах лінії WAG/Rij препарат здатен пригнічувати СХР, хоча тільки в седативних дозах [90].

Велику кількість інших лікарських засобів і лігандів було досліджено на моделі WAG/Rij абсансної епілепсії, таких як цитокіни [33; 56; 84], антидепресанти й антипсихотичні препарати [57], модулятори активності йонних каналів мембрани, інгібітори синтази оксиду азоту та його донори [54], нуклеозиди [32], агоністи канабіноїдних рецепторів CB1 [11; 91], алостеричні модулятори метаболічних глутаматних рецепторів [10; 44], а також нейропептиди (див. огляди [56; 89]). Останнім часом проводяться дослідження ефектів нових блокторів Т-типу кальцієвих каналів [55; 75], патофізіологічних механізмів антиепілептогенезу [5; 36; 57; 59; 86]. Також з метою екс-

периментального припинення проявів абсансної епілепсії досліджуються різні типи неінвазивного та інвазивного подразнення електричним струмом та імпульсним магнітним полем [25; 78; 89].

Абсансні судоми. Надійною ознакою абсансних судом (біомаркером) є реєстрація білатеральних, асиметричних відносно нульової лінії, синхронізованих і генералізованих СХР. Поведінкові кореляти СХР добре відомі для експериментальних тварин, але точна відповідність окремих порушень клінічним проявам залишається предметом дослідження. Так, під час розвитку бурст (періодів) СХР у WAG/Rij щурів спостерігається прискорення дихання, ритмічні рухи вібрисів, раптові моргання, слабкі міоклонуси м'язів морди, кивання голови на тлі іммобілізації тварини [76]. Періоди генерування СХР у щурів WAG/Rij віком 6 міс. тривають від 1 до 30 с, середній показник 5 с, іноді трохи більше (7–8 с) та можуть бути менш тривалими (3 с). Причому кількість періодів СХР становить 16–20 на годину, а за 24 год — кілька сотень. Слід зазначити, що тривалість бурсти до 1 с не береться до уваги, тому що за умови їхнього виникнення нечіткими є клінічні прояви, а сама морфологія потенціалів у подібних бурстах є дещо відмінною. Під час СХР WAG/Rij тварина «випадає» із поточної ситуації [79], що свідчить про порушення свідомості. Завданням цієї роботи є визначення методології оцінки дії протиепілептичних засобів на характеристики СХР як біомаркера абсансної епілепсії та можливостей інтерпретації отриманих результатів, що здійснюється на сучасній інженерно-технологічній основі.

Дизайн дослідження: вибір тварин для дослідження. Критичним для визначення впливу досліджуваної речовини на даній моделі є достатня кількість СХР задля встановлення відхилень як у бік їхнього пригнічення, так і посилення. Відповідно, незначна частота СХР не дозволяє виявити ефект їхнього гальмування, що важливо, наприклад, при дослідженні впливу тривалого застосування ЕТЦ. У разі застосування препарату VU0360372 визначався незначний гальмівний вплив порівняно до групи контролю з плацебо-контролем [18].

Зважаючи на те, що щури лінії WAG/Rij у двомісячному віці демонструють незначні за виразністю СХР, а з віком спостерігається підвищення відтворюваності комплексів СХР, доцільним є використання щурів лінії WAG/Rij віком 6 міс.; з власного досвіду слід зазначити, що саме в цьому віці можливим є визначення дозозалежності фармакологічних агентів, які викликають пригнічення СХР [7; 55; 60; 76]. У разі високої виразності протиабсансної активності досліджуваного препарату можливим є спостереження на щурах меншого віку, але не менше 5 міс. Залишається невідомим, чи можливо визначити проепілептогенні впливи препаратів на щурах молодшого віку. Слід зазначити, що в проведених нами дослідженнях відомі препарати, які провокують абсансні епілептичні прояви, не здійснювали подібного впливу у щурів WAG/Rij у двомісячному віці.

Щури лінії GAERS відрізняються від щурів лінії WAG/Rij більш інтенсивним генеруванням СХР та їхнім розвитком у більш ранньому онтогенезі [30]. Подібна відмінність має своїм наслідком скорочення періоду

реєстрації фонової ЕЕГ, який зазвичай триває 20 хв, а також ефективним використанням більш молодих щурів для проведення досліджень. Важливо зазначити, що характеристики СХР варіюють залежно від тривалості утримання щурів за різних лабораторних умов, а також генетичних змін у результаті їхнього схрещення. Так, встановлено вплив факторів навколишнього середовища на частоту та виразність СХР — соціального оточення в постнатальному періоді [49; 58; 63], а також особливостей утримання тварин [60]. Більше того, значні відмінності щурів лінії GAERS описані для тварин, яких досліджували на різних континентах [53].

Щури чоловічої та жіночої статі. Виникнення абсансної епілепсії є більш частим у дівчаток порівняно з хлопчиками, що є свідченням ролі статевих хромосом у розвитку захворювання. Щури-самиці лінії WAG/Rij мають більшу кількість СХР, ніж щури-самці за один і той же проміжок часу [12], що також відомо і для щурів лінії GAERS [87]. Сьогодні достеменно не встановлені гени, які є відповідальними за розвиток абсансної епілепсії, захворювання вважається полігенним, утім, жодний із установлених генів не локалізований у статевій хромосомі. Цей факт не визначає перевагу використання самиць у відповідних дослідженнях. Однак потрібно визначити відповідність переважанню самиць із проявами абсансної епілепсії щодо подібного співвідношення, яке спостерігається у клінічній практиці і яке відсутнє на моделях абсансної епілепсії, відтворюваних на щурах лінії Вістар. Слід також наголосити, що загалом щурів-самців і мишей-самиць викорис-

товують у фармакологічних дослідженнях у п'ять разів рідше, ніж щурів-самців [4].

Найчастіше для вивчення ефектів лікарських засобів використовують самців ліній WAG/Rij та GAERS; незначним недоліком використання щурів-самиць є те, що протягом 4–5 діб репродуктивного циклу у них реєструються коливання вмісту прогестерону, який модулює частоту СХР у щурів лінії WAG/Rij [82]. Так, протягом 6 год проєструсу кількість СХР зростає порівняно до відповідних показників у інші дні репродуктивного циклу. Під час проєструсу зростає вміст прогестерону і тимчасове (та короткочасне) підвищення частоти генерування СХР має своїм наслідком зростання варіабельності при гострому спостереженні в групі тварин, так само як і нестабільність цього показника в окремої тварини при хронічному експерименті. Однак зазначений ефект навряд чи є причиною виключення самиць із дослідження впливу антиабсансних препаратів, оскільки останні передбачається застосувати також у представниць жіночої статі. Таким чином, хоча самиць ліній GAERS та WAG/Rij не так часто використовують у дослідженні ефектів препаратів на прояви абсансної епілепсії, апріорно відсутні мотиви щодо їхнього виключення із відповідних спостережень.

Ще одним важливим аспектом створення коректного дизайну експерименту є питання щодо використання незалежних груп експериментальних тварин. Чи є такий підхід обов'язковим? Слід зазначити, що хоча поширеним є використання саме незалежних груп при вивченні дозозалежності ефектів препаратів у гострих дослідженнях, ця вимога не завжди

абсолютно необхідна. Так, після імплантації реєструючих електродів експериментальні тварини можуть бути використані в спостереженнях повторно, у тому числі для дослідження дозозалежності препарату. Однак у подібному випадку необхідно рандомізувати тварин таким чином, щоб індивідуально вони не брали участь у певному протоколі введення препаратів — у зростаючому або низхідному порядку їхніх доз. Такий підхід має назву «дизайну перехресного блокування», який нівелює фактор порядку введення окремих доз досліджуваних препаратів. Ще одним запобіжником для виправданого використання експериментальних тварин у повторних спостереженнях є дотримання необхідного проміжку між окремими введеннями препаратів, який залежить від показника періоду напіввиведення препарату з організму тварини, і стандарт у 48 год не є загальноприйнятним.

Яка кількість експериментальних тварин в експериментальній групі є виправданою? Наш досвід свідчить, що група із восьми експериментальних тварин, якій застосовують препарат певною дозою, є достатньою для надійного визначення ефекту препарату. Під час дослідження щури групи контролю повинні отримувати ін'єкцію розчинника досліджуваної речовини. Це є необхідним для дотримання однакових з основною (експериментальною) групою умов, як і утримання тварини при здійсненні ін'єкції препарату, утримання на період під'єднання реєструючих дродів, а також розміщення в камері для реєстрації ЕЕГ, що є причиною стресу (особливо у разі експерименту на мишах), який впливає на вміст кортикостероїдних гормонів у щурів із

генетично детермінованою епілепсією [74]. Слід зазначити, що стероїдні гормони викликають біфазний ефект на СХР і навіть умовнорефлекторне «відчуття» стресу впливає на частоту генерування СХР [74]. Подібний ефект відіграє значну роль при повторному введенні препаратів, і навіть перед черговим введенням на ЕЕГ верифікують значні стрес-зумовлені зміни СХР. Іншою причиною для введення розчинника тваринам групи контролю є те, що деякі розчинники, наприклад, Твін 80, а також суміш фізіологічного розчину, етанолу та пропіленгліколю при системному застосуванні збільшують частоту генерування СХР [48]. Більше того, внутрішньошкірне застосування розчинників впливає на СХР [73].

При дослідженні впливу різних доз препаратів важливою рекомендацією є необхідність застосування трьох доз, різниця у величині яких є кратною трьом. Найчастіше ефекти препаратів на СХР мають різну тривалість і залежать від часу досягнення максимальної концентрації препарату в крові та періоду його напіввиведення. Препарати, що мають короткі час досягнення максимального вмісту в крові та період напіввиведення, потребують 15 хв безперервної реєстрації протягом 90-хвилинного спостереження, наприклад тіагабін [15]. Протилежна ситуація склалася при вивченні впливів вігабатрину, ефекти якого реєструвалися протягом 6 год з моменту введення [7]. На основі отриманих результатів визначена можливість зміни спектральної потужності ЕЕГ у період більше ніж 48 год з моменту застосування вігабатрину. Іншим прикладом є результати експериментального дослі-

дження антиабсансного препарату RO0711401, який є модулятором метаботропних глутаматних рецепторів, ефекти якого на СХР тривали більше ніж 6 год з моменту застосування [45].

Адаптація тварин до умов реєстрації активності мозку знімними електродами й утримання в клітці (наприклад протягом 24 год), а також тримання в руках кілька хвилин на добу до проведення реєстрації ЕЕГ є необхідними задля отримання репрезентативних і надійно відтворюваних результатів дослідження. Виходячи з власного досвіду, двогодинна реєстрація ЕЕГ, проведена до застосування фармакологічного агента, є достатньою для надійного визначення фонових (вихідних) характеристик СХР. Критичними також є екранування тварини від поточного шуму, так само як і звикання до шумів, які виникають під час реєстрації ЕЕГ.

Камера реєстрації ЕЕГ повинна знаходитись у приміщенні з контрольованим циклом зміни світла та темряви, що збігаються з відповідним ритмом, якого дотримувались у віварії [66].

Залежність СХР від добового циклу. Стан неспання, повільнохвильового або парадоксального сну (сон зі швидкими рухами очей) впливає на частоту СХР. Найбільш виразно СХР реєструються під час пасивного неспання, а також у нестабільні перехідні періоди між активним і пасивним неспанням і переходом до поверхневого повільнохвильового сну [13; 22; 35; 65]. Частота СХР є найменшою під час глибокого повільнохвильового сну, активного неспання та парадоксального сну.

На тлі більш глибокого повільнохвильового сну, який ви-

никає на початку світлового періоду у нічних тварин, СХР практично відсутні [77]. Тому цей період не є зручним для виконання досліджень впливу препаратів на прояви абсансної епілепсії. Найбільш зручним для визначення антиабсансної дії досліджуваних чинників є дослідження в нічний період часу, особливо протягом перших кількох годин, коли інтенсивність генерування СХР є максимальною. Дослідження важливо проводити в одні й ті самі часові проміжки циркадіанного циклу, оскільки їхній вплив на прояви абсансної епілепсії є відчутними як за експериментальних, так і клінічних умов [64; 77].

Технічні особливості реєстрації ЕЕГ. Принципи реєстрації ЕЕГ у тварин за умов вільної поведінки систематизовані [16], не зазнали значних змін, але збагатилися нині новими технологічними прийомами, які націлені на отримання надійних і чітких записів електрограм упродовж тривалого періоду часу.

Слабкий електричний сигнал (мікрівольтовий діапазон), який походить зі структур мозку, потребує підсилення для його реєстрації. Зазвичай з цією метою застосовують диференційні підсилювачі, які посилюють різницю напруження між активним електродом і землею та між референтним (індиферентним — в україномовній літературі) електродом і землею. Тобто реєструється та посилюється різниця напруження між активним і референтним електродами (диференційна реєстрація). Перевагою подібної системи реєстрації електричних сигналів є те, що при виникненні синфазних сигналів, які надходять одночасно до активного та референтного електродів і є за-

звичай артефактами, останні автоматично видаляються із запису ЕЕГ. Подібне видалення артефактів під час застосування диференційних підсилювачів відоме як «спільне співвідношення видалення» (“common mode rejection ratio”).

Операційні підсилювачі є необхідною складовою при реєстрації ЕЕГ, вирізняються високим коефіцієнтом підсилення, на вхід надходять сигнали з активного та індиферентного електродів, кожний з яких реєструється відносно заземлення, та мають один вихід, що відображує ЕЕГ-сигнал, вимірюваний між активним та індиферентним електродами. Конфігурація операційного підсилювача дозволяє на його виході (відносно заземлення) отримувати сигнал, який є в сотні або тисячі разів більшим порівняно до різниці потенціалів між електродами входу на підсилювач. Сучасні підсилювачі підсилюють аналогові сигнали незалежно від їхньої фази (позитивної або негативної) та в значному діапазоні амплітуд, у тому числі досить низькими, що є важливим для розробки систем безпроводного передавання ЕЕГ з електродних платформ, закріплених на черепі експериментальної тварини.

Перед тим як ЕЕГ-сигнал можливо отримати з операційного підсилювача, незалежно від застосування дротових або бездротових технологій реєстрації ЕЕГ, попередньо використовують препідсилювач (фронтальний підсилювач), який розташовують максимально близько до джерела сигналу і який передає слабкий сигнал з високоопірного ланцюга, чутливого до інтерферуючих впливів і шуму, на низькоопірний ланцюг, нечутливий до збурень. Зазвичай такі препідсилювачі

кріплять на електродній платформі на черепі тварини. За такої схеми реєстрації ЕЕГ переміщення тварини і дротів не викликають артефактів.

Сигнал ЕЕГ теоретично можливо розглядати як сигнал з нескінченним частотним спектром. Однак загальноприйнятним є визначення спектра ЕЕГ у діапазоні від низькочастотних (> 0,1–1,0 Гц) до високочастотних коливань (< 40–100 Гц). Відповідно при проведенні детального аналізу ЕЕГ застосовують фільтри — високочастотні (блокують низькочастотні коливання) та низькочастотні (блокують високочастотні коливання). Частоти, які є нижчими від 0,1 Гц, важко надійно реєструвати і, відповідно, вимірювати. Причиною є повільні зміни йонного оточення реєструючих електродів. Подібні повільні зміни амплітуди низькочастотних сигналів відомі як зміщення постійного струму, або “digest current” (DC)-дрейф. Усунення подібного зміщення потребує застосування підсилювачів перемінного струму, які відсікають низькочастотні коливання. З другого боку, реєстрація постійного струму (DC, 0 Гц) потребує додаткових заходів щодо редукції зміщень — наприклад, використання електродів, яким не притаманна поляризація. Слід зазначити, що вимірювання DC стають усе більш поширеними, і багато фактів свідчать, що DC-зрушення передують виникненню генералізованих судом, включаючи генералізовані СХР, характерні для абсансної епілепсії. Залежно від завдань спостереження, застосування підсилювачів перемінного струму зі смугою пропускання від 0,1 до 1,0 Гц у більшості випадків є прийнятним для їхньої реєстрації, що використовувалося раніше, але іг-

норувалася роль цього феномена щодо розвитку таких базових процесів, як епохи дельта-активності, веретена сну, гамма-осциляції [17].

Низькочастотні фільтри традиційно мають досить незначну нижню частоту відсікання, починаючи з 30 Гц, у більшості випадків — 70 Гц і останнім часом — 200 Гц, що виправдовується необхідністю чіткої реєстрації гамма-коливань (40–80 Гц). Звуження смуги пропускання практикували через можливість зменшення шуму, який не тільки мав причиною виникнення високий вхідний опір, але й специфічні частотні характеристики. Так, шум 50–60 Гц технічного електричного струму є добре відомим явищем. Екранування з’єднувальних дротів, застосування камери Фарадея, а також електромагнітне екранування зменшують подібний шум і захищають біоелектричний сигнал від спотворення. Альтернативним розв’язанням проблеми є «вирізаючий» фільтр, який блокує коливання технічного струму частотою 50 або 60 Гц. Слід зазначити, що сьогодні ефективною є реєстрація «нефільтрованих» сигналів, які згодом можливо фільтрувати off-line, так само як і достатньо ефективною є фільтрація on-line. Перевагою такого підходу є те, що не втрачається інформація (не відфільтровується), але недолік полягає в утрудненому контролі якості ЕЕГ-сигналу та його моніторингу.

У разі реєстрації ЕЕГ на комп’ютері застосовують on-line фільтрування та безпосередньо на моніторі контролюють запис сигналів. Цифрова фільтрація має очевидні переваги перед аналоговою, тому що остання супроводжується виразною затримкою фази коливання, яка

практично відсутня за умови фільтрації з використанням відповідних програмних продуктів.

Невідфільтрована ЕЕГ є чутливою до DC-зрушень. Амплітуда подібних зрушень може досягати мілівольтового діапазону і набагато перевищувати амплітуду хвиль ЕЕГ (мікрівольти). Із власного досвіду відомо, що напрямок і амплітуда зрушення можуть варіювати протягом часу та непередбачувано для електродів: зрушення під індіферентним електродом може мати позитивну полярність і одночасно бути негативним під активними електродами. На тлі зрушень ЕЕГ коливання часто перестають реєструватися.

Сигнали, які передаються по з’єднувальних дротах, потребують використання механічних систем їхнього підвішування, щоб запобігти перешкоджанню вільним рухам експериментальних тварин. З цією метою використовують моторизовані та немоторизовані механічні блоки з мінімальним крутним моментом. При значній кількості каналів реєстрації (> 8) перевагу слід віддавати моторизованому блоку. Подібні блоки запобігають «провішуванню» дротів і відповідному навантаженню тварини під час горизонтальних і вертикальних переміщень, що досягається за рахунок конструктивного додання пружини або петлі. Елегантним рішенням запобігання провисанню дротів у разі спостереження за тваринами невеликої маси (миші), є урівноваження маси дрота додатковим контрвантажем, що виключає вплив дротового з’єднання на поведінку тварини.

Після виконання всіх зазначених процедур і запису біоелектричної активності виникає необхідність адекватного аналі-

зу ЕЕГ. При його проведенні необхідно зважати на те, що частота опитування каналів (дискретизація) повинна бути принаймні вдвічі вищою, ніж частота сигналу, який підлягає аналізу на запису ЕЕГ (теорема Найквіста). Так, найбільш прийнятними для аналізу частотного спектра ЕЕГ є частоти опитування (256, 512, 1024 Гц), які відрізняються від сусідніх удвічі («правило $2n$ »). Загальноприйнятною частотою опитування при реєстрації сигналів нижче 70 Гц є 256 разів на секунду. Під час подібної діджиталізації використовують конвертор з 12-бітною розрядністю. Сучасні системи роботи з ЕЕГ-даними (“Windaq”, Dataq Instruments) дозволяють проводити одночасно реєстрацію, моніторинг, розміщувати в базі даних багатоканальні ЕЕГ. Зазвичай спостерігаються відмінності активності структур мозку, тимчасом як епілептична активність може мати локальний характер. Тому багатоканальна реєстрація є необхідною для визначення характеру відповідних змін. Завдяки сучасним досягненням електроніки, мініатюризації, підлаштуванню дизайну під окремі завдання, всі компоненти: багатоканальний аналогової підсилювач, аналогоцифровий конвертор, енкодер, передавач даних — виконують у вигляді єдиного компонента, який потребує ультранизького рівня електричного живлення. Подібні системи сьогодні доступні для встановлення на малих гризунах (у тому числі мишах) з можливістю бездротової передачі даних. Результати сприймають антени навколо клітки спостереження або ж приймачі WiFi або Bluetooth за допомогою мікроконтролера. Розроблені мікроконтролери можуть збільшувати потік да-

них через контроль заземлення або індиферентного електрода, включаючи диференціацію (порівняння) локальних сигналів (каналів), у тому числі із застоуванням зворотних негативних зв’язків індиферентного електрода з реєструючими електродами.

Бездротова технологія дозволяє реєструвати ЕЕГ у тварин за умов їхньої поточної активності під час поведінкових тестів та соціальної взаємодії без спотворення поведінкових реакцій та перешкоджання, яке зазвичай здійснюють з’єднувальні дроти, а також перебування тварин у природних умовах навколишнього середовища [92]. Бездротові технології також усувають механічні проблеми, які виникають при використанні знімних технологій відведення ЕЕГ під час вільної поведінки тварин, убезпечують від ураження електричним струмом. Значення відмінностей особливо зростає при застоуванні багатоканальних систем реєстрації ЕЕГ [2].

Замість традиційних пасивних електродів, використовують активні, які мають зворотний зв’язок з кожним із електродів. Сигнал, який надходить до активного електрода, є сигналом референтного електрода. Таким електродом порівняння можуть служити як фіксований референт-електрод (носові кісточки, мозочок), так і середня величина сигналу, розрахована за кількістю реєструючих електродів (загальний режим референс-електрода). При використанні подібного зворотного зв’язку підвищується чутливість і досягається більша частота опитування каналів на вході реєструючої системи. Тим же часом зменшення підсилення сигналів і частоти опитування знижує загальний обсяг корисної інфор-

мації для подальшого аналізу. У результаті відбувається відчутна редуція споживання електричної енергії на етапі роботи електроніки електродної платформи — єдиного компонента, що супроводжується подовженням періоду бездротового моніторингу ЕЕГ. Таким чином, подібний підхід дозволяє частково подолати суттєве обмеження цієї технології реєстрації ЕЕГ, а саме, подовжити дієздатність джерела живлення (батареї), закріпленої на електродній платформі. Системи бездротового живлення за умов вільної поведінки щурів знаходяться на стадії розробки, поки що невідомо, як ці системи впливають на головний мозок тварин.

Підсумовуючи, необхідно зазначити, що ідеальна система реєстрації ЕЕГ повинна дозволяти включати багатоканальну реєстрацію постійного струму (DC) з високоомним входом, з’єднану зі швидкодіючим мультиканальним високорозрядним (не менше 12 біт на канал) конвертором, з наступною реєстрацією даних на потужному комп’ютері. Отримані дані повинні відповідати вимогам подальшого фільтрування, очищення, аналізу та презентації.

Імплантація ЕЕГ-електродів. Оскільки СХР є генералізованим і білатерально симетричним типом судомних потенціалів, їхня реєстрація за допомогою електродів, розташованих тільки в одній півкулі мозку, є достатньою за умови чіткої ідентифікації спайк-хвильових потенціалів як маркерів абсансної епілепсії, як це встановлено на моделі WAG/Rij rats [41; 61]. Важливо СХР диференціювати від високоамплітудних веретен сну, для яких є характерним більш локальний генез.

Відповідно проблема найбільш оптимальної локалізації реєструючих електродів з мінімальними наслідками для виникнення артефактів, пов'язаних із переміщеннями з'єднувальних дротів, може бути розв'язана шляхом імплантації трьох епідуральних електродів. Так, фронтальний електрод локалізують на 2 мм латерально від сагітальної лінії та на 2 мм фронтально від брегми. Подібна локалізація електрода дозволяє найкращим чином візуалізувати дельта-хвилі, які є більш виразними у фронтальній корі порівняно з парієтальною корою. Крім того, СХР-розряди у щурів WAG/Rij також є найбільш виразними у фронтальній корі [41; 43].

Другий електрод локалізують у парієтальній корі — на 4 мм латерально і на 6 мм каудально від брегми. Цей електрод може бути використаний як реєструючий, так і активний електрод і дозволяє реєструвати більш чітко тета-активність, яка походить із підлеглих до неокортекса структур гіпокампа. Подібна активність є важливою для визначення фаз циклу сну та неспання за ЕЕГ-ознаками.

З метою отримання якісного запису ЕЕГ необхідний третій електрод, яким є заземлення. Наявність цього електрода дозволяє здійснювати реєстрацію в режимі “common mode suppression” і отримувати стабільну картину ЕЕГ за допомогою активного та індиферентного електродів. Цей електрод під'єднується до заземлення підсилювача електричних сигналів.

Згідно з досвідом авторів, для імплантації вдалим розташуванням заземлення є структури мозочка. Як електрод можливо використати триполярний електрод MS 333/2 (“Plastic One

Inc., Roanoke”, США). Крім того, відповідно до завдань, можливо використовувати адаптовані електроди для одночасної епідуральної реєстрації від двох до шести зон кори мозку [див. 41], 24 гвинтових електродів [21], платформи склеєних між собою кортикальних і субкортикальних реєструючих електродів [38], пакети силіконових електродів, які є альтернативою металевим, більш травматичним електродам (“Neurnexus probes”, Мічиганський університет, США) [31], або індивідуально виготовлені платформи, які вміщують 24 електроди для реєстрацій у мишей за умов вільної поведінки [21; 94]. Подібні платформи можна виготовляти, задаючи потрібну просторову локалізацію кожного реєструючого електрода. Такі платформи, які вміщують значну кількість електродів, потребують достатнього місця на поверхні черепа експериментальної тварини, що обмежує подальші можливості збільшення кількості електродів. Певне розв'язання проблеми може відбуватися за рахунок застосування мультиплексорних краніальних платформ, які дозволяють комбінувати сигнали від множинності електродів у меншу кількість безпосередньо на місці кріплення самої платформи [93].

Після того як відбулась імплантація електродів і тварини відновлювалися протягом 1–2 тиж. з моменту оперативного втручання, з метою адаптації до процедури реєстрації ЕЕГ протягом кількох діб тварин тримають у руках і під'єднують дроти до рознімачів від імплантованих електродів. Наступним кроком є ЕЕГ-реєстрація за умови вільної поведінки, яку проводять протягом від кількох годин до кількох діб.

Важливою процедурою є визначення факту біологічного походження потенціалів, які реєструють за допомогою імплантованих електродів. З цією метою визначають зростання амплітуди сигналів при настанні пасивного неспання та сну, а також наявності активності тета-діапазону під час активного неспання. За відсутності подібної залежності сигнал кваліфікують як шум.

За необхідності іммобілізації тварини (наприклад, реєстрація *in vivo* поза- та внутрішньоклітинної активності, отримання магнітно-резонансних зображень), не застосовують більшість із відомих анестетиків, тому що такі препарати пригнічують СХР. У подібному випадку використовують нейролептик-аналгезію (гіпонорм, суміш фентанілу та флуанізону — див. [28]). Також використовують локальне введення лідокаїну, яке забезпечує фіксацію голови в стереотаксичній рамці [50]. Такий підхід забезпечує можливість реєстрації клітинної активності на тлі СХР [20; 51], хоча потрібно зазначити, що гіпонорм викликає збільшення частоти СХР у щурів WAG/Rij [28].

Аналітичні показники СХР. До інформативних показників належать кількість СХР, середня тривалість періодів (бурст) СХР, СХР-індекс, загальний час тривалості СХР-періодів і відносний показник їхньої тривалості до періоду спостереження. СХР-індекс і загальний час тривалості періодів СХР є похідними і пов'язані з визначенням кількості СХР та середньої тривалості бурст. Слід також зазначити, що кількість СХР залежить від збудливості кори головного мозку, а середня тривалість періодів СХР детермінована різними ендогенними механізмами, серед яких значну

роль відіграє ретикулярне ядро таламуса [38]. Нерідко при наведенні композитних параметрів СХР автори не посилаються на різні механізми їхнього контролю. Утім, певні фармакологічні препарати здійснюють специфічний вплив на кількість СХР, інші препарати впливають на тривалість СХР-комплексів. Про інформативність такого показника, як тривалість міжбурстового СХР-проміжку повідомляють [7]: розрахунок указує на імовірність того, що бурста СХР припиниться як функція часу [40]. Цей показник змінюється на тлі застосування проабсансного препарату вігабатрину, що забезпечує зростання тривалості періодів коротких бурст СХР та зростання кількості тривалих періодів СХР.

Підрахунок відповідних показників СХР здебільшого здійснюється вручну, що сьогодні можливо вважати «золотим стандартом», хоча було розроблено автоматизовані системи для розв'язання цього завдання при дослідженнях на WAG/Rij щурів [96] і адаптовано до програми “SpikeWave Complex Finder”, розробленої van den Broek (Radboud University, Наймеген). Однак зазначену та інші автоматизовані системи потрібно розглядати як додатковий інструмент, який можна застосувати для аналізу значних масивів даних. Слід також наголосити, що, зважаючи на стереотипний характер появи СХР, не складно створити досить чутливе, селективне та надійне програмне забезпечення кількісної оцінки параметрів СХР (див. огляди [9; 88]).

В усіх випадках рекомендовано спостерігати також поведінку щура після застосування досліджуваного чинника (фармакологічного агента), оскільки

поведінкові параметри можуть змінюватись якісно. Наприклад, можуть з'являтися ознаки психогенних компонент поведінки, стереотипії, а клонічні судоми можуть активувати грумінг. Існує імовірність того, що редукція показників СХР є насправді результатом первинної зміни поведінки під впливом досліджуваного чинника: кокаїн викликає редукцію СХР у WAG/Rij щурів, хоча не є речовиною з антиепілептичними властивостями. Під впливом кокаїну усувається дослідницька поведінка, рухові автоматизми та компоненти пасивної поведінки, тимчасом як виникають різноманітні рухові стереотипії — некоординовані рухи голови і тулуба, коливання голови. Загалом зростає рухова активність, що нагадує вплив амфетаміну [81]. За подібних умов редукція СХР є результатом первинних змін поведінки щурів, викликаних кокаїном. Амфетамін також редукує СХР, що є наслідком впливу препарату на поведінку [43].

У разі визначення зростання фази пасивного неспання доцільним є вивчення можливого впливу препарату на показники якості та кількості фаз сну. Якщо такий вплив виявляється, важливо відповісти на питання: що є більш важливим у спектрі дії препарату — його протисудомна ефективність чи негативні ефекти щодо циклу сну-неспання. У контексті останнього суттєвим є також визначення седативного впливу препарату. Хоча відповідь на поставлені питання частково може бути отримана при реєстрації ЕЕГ, ідентифікація парадоксальної фази сну (ПС) потребує спільної реєстрації ЕЕГ та ЕМГ або визначення поведінки експериментальної тварини: активна — пересування, дослідниць-

ка поведінка, грумінг, вживання їжі, пиття води; або пасивна — положення лежачи, збереження вертикального положення із закритими або відкритими очима. Досить простим і надійним способом реєстрації поведінки є використання інфрачервоного детектора (PIR, Passive Infrared Recorder), який встановлюють поверх клітки для спостереження. Якщо досліджувана речовина має седативні або снодійні властивості, PIR реєструє зменшення рухової активності тварини. У разі змін показника доцільним є подальше дослідження із застосуванням ЕЕГ та PIR з метою визначення характеристик сну.

Кількісні характеристики сну можуть бути визначені у вигляді відсотка загального періоду сну, прийнявши за 100 % загальний час спостереження, відсотка парадоксального сну, відсотка повільнохвильового сну, кількості та тривалості періодів неспання, що використовують як показники дослідження ефективності антиабсансних препаратів (ЕТЦ) на сон за умов експерименту [85]. Важливим показником не-парадоксального (повільнохвильового) сну є кількісна представленість повільних хвиль. Спектральний аналіз повільнохвильового сну може бути сфокусований на показнику амплітуди дельта-активності (у щурів 1–5 Гц). Амплітуда, або потужність, може бути представлена у вигляді відсотка від загальної потужності коливань у діапазоні 0,5–100 Гц з метою нормалізації досліджуваного показника. Потужність дельта-активності є чутливою до впливу бензодіазепінів або інших агоністів бензодіазепінових рецепторів, які зменшують цей показник [14], тимчасом як протиабсансний препарат — тіагабін, навпаки, викликає зрос-

тання потужності дельта-коливань [34]. Потилічна ЕМГ переважно використовується для візуальної та автоматизованої класифікації періоду неспання у щурів, хоча надійною альтернативою для розв'язання такого завдання є реєстрація PIR. Як уже наводилося вище, амплітуда аналогового PIR-сигналу є високою під час активного неспання та низькою при пасивній поведінці тварини. Слід наголосити, що визначення загальної площі під кривою PIR може бути першим надійним індикатором зміни поведінки тварини, викликаної досліджуваним препаратом.

Чи всі розряди частотою 8 Гц належать до СХР? Важливим питанням, яке залишається відкритим, є визначення ритмічних розрядів частотою 8 Гц як таких, що мають відношення до СХР у щурів ліній GAERS і WAG/Rij, а також у генетично похідних змішаних ліній [39; 80; 98]. Також це питання є важливим щодо визначення природи подібних СХР, які останнім часом було зареєстровано у безпородних диких ліній щурів [69; 70].

Відповідь на це питання полягає у результатах порівняння поведінкових порушень з ЕЕГ-проявами абсансної епілепсії. Так, одночасна реєстрація відео та ЕЕГ засвідчила, що на тлі СХР, які реєстрували в корі головного мозку у WAG/Rij щурів, спостерігаються характерні посмикування голови та вібрис, прискорене дихання, посмикування повік із закриттям ока, клонуси м'язів морди на тлі завмирання тварини [76]. Аналіз ЕЕГ-картини, наведений у [70], свідчить, що тільки меншість ілюстрованих автором СХР у диких щурів може бути визнано як СХР. Зокрема, для визнання належності до СХР

потрібна одночасна, симетрична та білатеральна їхня поява з мінімальною тривалістю комплексів в одну секунду, а також з характерною морфологією окремих розрядів, до якої належить гострий високоамплітудний спайк негативної полярності тривалістю 25–35 мс. Крім того, важливою є його більш виразна локалізація у фронтальних відділах кори та наявність чіткої негативної за полярністю хвилі тривалістю 40–60 мс, яка є менш виразною у фронтальній корі та більш виразною — у ділянці вентропостеро-латерального таламічного ядра з феноменом «раптової» появи на тлі відсутності в ЕЕГ предикторів і з наступною відсутністю періодичної модуляції амплітуди окремих спайків у складі бурсти СХР (відсутність патерну “waxing — waning”).

Не виключена можливість того, що коливання частотою 8 Гц, які було зареєстровано у нелінійних диких щурів, являють собою локальний сенсорномоторний ритм, який часто трапляється в дослідках на котах (має назву м'ю-ритму), але також у деяких ліній гризунів, у яких виникає під час зосередження тварини в період неспання. Хоча ми ніколи не реєстрували чіткого сенсомоторного ритму у щурів WAG/Rij, є висока ймовірність його наявності в інших ліній, зокрема у щурів Long Evans. У щурів лінії GAERS частота СХР становить 5–9 Гц [52]. Більше того, WAG/Rij не демонструють СХР при напруженні уваги та при пробудженні [46].

Ми зареєстрували [23] ритм частотою 8 Гц, який нагадує СХР-феномен у щурів WAG/Rij у період засинання і поверхневого повільнохвильового сну, який однак не відповідав повні-

стю сформульованим раніше критеріям СХР, через що він дістав назву спайкі-феномена. Поява такої активності реєструється в період між веретенами сну та СХР і виявляється у вигляді менш загострених спайків, більш симетричних, ніж СХР, низькоамплітудною повільною хвилею, феноменом періодичного коливання амплітуди розрядів, скороченням тривалості періодів генерування порівняно до бурст СХР, тривалість яких рідко перевищує 2–3 с, що часом нагадувало високоамплітудні веретена, як це було описано [8; 29] під час орієнтовної реакції тварини.

Установлено, що у щурів WAG/Rij спайкі-феномен виникає після закінчення бурсти СХР, і цей факт свідчить на користь певного континууму частоти 8 Гц, який підтримує як бурсту, так і наступну спайкі-активність. Більше того, іноді спостерігається трансформація СХР у спайкі-активність. Цей феномен є мало вивченим і досі невідомо, чи є він генералізованим, білатерально симетричним і чи має кортикальне походження, як і СХР, і чи супроводжується певною клінічною картиною. Той факт, що піки «спайкі» є менш загостреними, ніж піки СХР, вказує на його можливу непричетність до епілепсії як такої. Гострота піка СХР найбільш чітко визначається у другій та наступних гармоніках домінантного частотного спектра СХР, тимчасом як під час спайкі-розрядів і при веретенах сну амплітуда та потужність їх є нижчими, ніж при СХР. Дійсно, енергія частотної смуги 30–80 Гц [47] та інкремент фронтальної складової піків СХР (згідно з програмою автоматичної детекції СХР, розробленою P. van den Broek, і використаною в дослідженнях біль-

ше ніж 15 років тому Terence O'Brien, Мельбурн) виявилися найбільш чутливими щодо детекції СХР і відокремлення СХР від інших осциляцій частотою 8 Гц, зокрема, веретен сну, які реєструвались у період переходу між повільнохвильовою та парадоксальною фазами сну [26].

Також є інші методи ідентифікації СХР у гризунів (див. огляд [88]). Так, зокрема, відрізнити СХР від неепілептичного коливання частотою 8 Гц можливо за наявності незначного за амплітудою другого негативного спайка в складі СХР, який передусе виникненню високоамплітудного негативного спайка — домінантної складової бурсти СХР. Цей спайк виявляється в СХР, які реєструють у потиличній корі та у вентрально-постеро-медіальному ядрі таламуса, а також візуалізується при усередненні записів СХР, що свідчить про його не випадкову природу [61]. Також слід зазначити, що подібний спайк є характерним для СХР у 44 % пацієнтів [95]. Нарешті, побудова моделі Morlet дозволяє надійно відрізнити СХР від інших коливань частотою 8 Гц [62], що доводить іншу (специфічну) морфологію самих СХР, які реєструють у корі мозку WAG/Rij щурів. Також цей факт є визначальним для досліджень впливу препаратів на суто епілептичні характеристики EEG за умов досліджень на генетично детермінованих формах абсансної епілепсії у щурів.

Деякі нові підходи до аналізу EEG. Аналіз даних літератури в базі PubMed щодо значення EEG-реєстрації в експериментальних дослідженнях свідчить, що цей метод застосовується в дослідженнях епілепсії та сну на тлі виразної тенденції до зменшення його використан-

ня в нейронауках у цілому як результат більш широкого застосування функціональної магніторезонансної томографії. Однак у розділі експериментальних досліджень епілепсії, які проводять на гризунах, останнім часом визначилася тенденція до зростання робіт із використанням реєстрації EEG. Класичним підходом до аналізу EEG у клінічній епілептологічній практиці є візуальна оцінка отриманих результатів реєстрації. Наступним кроком є детальний опис наявності, топографічних, морфологічних, частотно-амплітудних характеристик електрографічних епілептичних феноменів, включаючи СХР. Застосування комп'ютерних систем перевело в рутинну справу визначення спектрального складу EEG та особливостей на тлі застосування лікарських засобів. Досягненням такого аналізу, що виявилось останнім часом, є техніка спектральної декомпозиції, яка дозволяє визначити інформативні показники в окремі моменти часу (вейвлет-аналіз) на окремому каналі реєстрації. Подібний аналітичний підхід визначив динамічні зміни протягом розвитку бурсти СХР [6], а також відмінності між преіктальним, іктальним та інтеріктальним періодами EEG.

При багатоканальній реєстрації EEG, принаймні два і більше каналів, є можливим застосування методів аналізу нейронних мереж. Подібний підхід дозволяє оцінити синхронізацію біоелектричних коливань різних каналів, що є важливим при різних функціональних станах мозку та різній топографії розташування активних каналів, неінвазивних дослідженнях EEG та магнітоенцефалограм мозку людини. На багатоканальних системах визначають коге-

рентність [3], що є показником непрямих функціональних зв'язків між різними ділянками мозку [72], лінійну та нелінійну кореляційну функцію [37], індекс фазової синхронізації, взаємну інформаційну функцію, перехідну ентропію, а також часткову пряму когерентність, визначення причинності між часовими рядами у тесті Гренджера.

Зазначені підходи дозволяють описати в часі, частотному (спектральному) діапазоні взаємозв'язки між електричною активністю в двох або більшій кількості каналів, залежно від застосованого методу з'ясувати функціональні взаємозв'язки в сенсі визначення впливових каналів (на інший канал(и)), а також виразність подібного впливу, його динаміку при застосуванні динамічного вікна. Успішно було застосовано методи аналізу нейронної мережі з метою визначення взаємозв'язків, яка базується на нелінійній регресії, у результаті чого встановлено зону кори головного мозку у WAG/Rij щурів, сформульовано кортикальну фокальну теорію походження абсансної епілепсії [41; 42; 83].

Застосування зазначених нейронних мережових методів аналізу виявилось продуктивним при вивченні ролі таламічних ядер у підтримці та припиненні бурст СХР [38; 68]. Водночас слід зазначити незначну поширеність подібних технологій при вивченні впливу препаратів на епілептичну активність [1], що вказує на перспективність їхнього застосування саме з метою дослідження препаратів, тому що генетичні форми абсансної епілепсії є перш за все нейромережевими порушеннями функцій мозку [38; 67].

Обмеження, характерні для WAG/Rij моделі епілепсії. Для

WAG/Rij моделі абсансної епілепсії, як і для інших генетично детермінованих форм експериментального абсансного епілептичного синдрому, недоліком є відсутність виразної спонтанної регресії захворювання, а також переходу в судомну генералізовану епілепсію, що спостерігається у 40 % хворих дітей з абсансною епілепсією [71]. Ще одним недоліком є те, що в основі експериментальних моделей лежить однаковий генотип інбредних ліній тварин, тимчасом як у клінічній практиці йдеться про гетерогенні геномні зміни. Водночас використання інбредних ліній щурів має перевагу щодо предиктивності та валідності таких моделей (WAG/Rij), їхньої доступності для проведення досліджень (also commercially at Charles River), що дає змогу зіставити отримані різними авторами результати. Крім того, коморбідні стани, характерні для таких клінічних випадків, як дистимія, також добре відтворюються у лінійних щурів WAG/Rij [59]. Нарешті, важливим є те, що як WAG/Rij, так і GAERS щури не мають неврологічних відхилень, що дозволяє проводити дослідження за умов суто епілептичного мозку тварини.

Ключові слова: щури лінії WAG/Rij's, протиепілептичні препарати, відповідність електроенцефалограми і поведінки, генетична модель абсансної епілепсії, спайк-хвильові розряди.

ЛІТЕРАТУРА

- Ahnaou A., Huysmans, H., Jacobs, T., Drinkenburg, W. H. (2014). Cortical EEG oscillations and network connectivity as efficacy indices for assessing drugs with cognition enhancing potential. *Neuropharmacology* 86, 362–377. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.08.015
- Ball, D., Kliese, R., Windels, F., Nolan, C., Stratton, P., Sah, P., et al. (2014). Rodent Scope: A user-configurable digital wireless telemetry system for freely behaving animals. *PLoS One* 9 (2), e89949. doi: 10.1371/journal.pone.0089949
- Bastos, A. M., Schoffelen, J. M. (2016). A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 175. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.002
- Beery, A. K., Zucker, I. (2011). Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 565–572. doi: 10.3389/fnsys.2015.00175
- Blumenfeld, H., Klein, J. P., Schridde, U., Vestal, M., Rice, T., Khera, D. S., et al. (2008). Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia* 49, 400–409. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01458.x
- Bosnyakova, D., Gabova, A., Zharikova, A., Gnezditski, V., Kuznetsova, G., van Luijtelaa, G. (2007). Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1736–1743. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.013
- Bouwman, B. M., Suffczynski, P., Midzyanovskaya, I. S., Maris, E., van den Broek, P. L., van Rijn, C. M. (2007). The effects of vigabatrin on spike and wave discharges in WAG/Rij rats. *Epilepsy Res.* 76, 34–40. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2007.06.006
- Buzsaki, G., Bickford, R. G., Armstrong, D. M., Ponomareff, G., Chen, K. S., Ruiz, R., et al. (1988). Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. *Neuroscience* 26, 735–744. doi: 10.1016/0306-4522(88)90095-4
- Casillas-Espinosa, P. M., Sargsyan, A., Melkonian, D., O'Brien, T. J. (2019). A universal automated tool for reliable detection of seizures in rodent models of acquired and genetic epilepsy. *Epilepsia* 60, 783–791. doi: 10.1111/epi.14691
- Celli, R., Santolini, I., van Luijtelaa, G., Ngomba, R. T., Bruno, V., Nicoletti, F. (2019). Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status. *Expert Opin. Ther. Targets* 23, 341–351. doi: 10.1080/14728222.2019.1586885
- Citraro, R., Russo, E., Ngomba, R. T., Nicoletti, F., Scicchitano, F., Whalley, B. J., et al. (2013). CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations. *Epilepsy Res.* 106, 74–82. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.06.004
- Coenen, A. M., van Luijtelaa, G. (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: Age and sex factors. *Epilepsy Res.* 1, 297–301. doi: 10.1016/0920-1211(87)90005-2
- Coenen, A. M., Drinkenburg, W. H., Peeters, B. W., Vossen, J. M., van Luijtelaa, E. (1991). Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 15, 259–263. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80005-3
- Coenen, A. M., Stephens, D. N., Van Luijtelaa, E. L. (1992). Effects of the beta-carboline abecarnil on epileptic activity, EEG, sleep and behavior of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42, 401–405. doi: 10.1016/0091-3057(92)90132-Y
- Coenen, A. M., Blezer, E. H., van Luijtelaa, E. L. (1995). Effects of the GABA-uptake inhibitor tiagabine on electroencephalogram, spike-wave discharges and behaviour of rats. *Epilepsy Res.* 21, 89–94. doi: 10.1016/0920-1211(95)00015-3
- Coenen, A., Smit, A., van Lier, H., van Oijen, G. (2004). "Recording the EEG in humans and animals," in Essentials and applications of EEG research in preclinical and clinical pharmacology. Eds. Drinkenburg, W. H. I. M., Ruigt, G. S. F., Jobert, M. (Berlin: IPEG 'International Pharmacology-EEG Group), 25–40.
- Crunelli, V., Hughes, S. W. (2010). The slow (<1 Hz) rhythm of non REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nat. Neurosci.* 13, 9–17. doi: 10.1038/nn.2445
- D'Amore, V., Raaymakers, R. L., Santolini, I., van Rijn, C. M., Ngomba, R., Nicoletti, F., et al. (2016). The anti-absence effect of mGlu5 receptor amplification with VU0360172 is maintained in WAG/Rij rats chronically treated with ethosuximide. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 146 (147), 50–59. doi: 10.1016/j.pbb.2016.05.004
- Depaulis, A., van Luijtelaa, G. (2006). "Genetic models of absence epilepsy in the rat," in Models of Seizures and Epilepsy. Eds. Pitkanen, A., Schwartkroin, P. A., Moshe, S. L. (Amsterdam: Elsevier), 233–248.
- Deransart, C., Hellwig, B., Heupel-Reuter, M., Leger, J. F., Heck, D., Lucking, C. H. (2003). Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 44, 1513–1520. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.26603.x
- Ding, L., Satish, S., Zhou, C., Gallagher, M. J. (2019). Cortical activation in generalized seizures. *Epilepsia* 60, 1932–1941. doi: 10.1111/epi.16306
- Drinkenburg, W. H., Coenen, A. M., Vossen, J. M., van Luijtelaa, E. L. (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 9, 218–224. doi: 10.1016/0920-1211(91)90055-K
- Drinkenburg, W. H., van Schaijk, W. J., van Luijtelaa, E. L., Coenen, A. M. (1993). Aberrant transients in the EEG

- of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol. Behav.* 54, 779–783. doi: 10.1016/0031-9384(93)90092-T
24. Glauser, T. A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D. G., Dlugos, D., Masur, D., et al. (2010). Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 362, 790–799. doi: 10.1056/NEJMoa0902014
25. Godlevsky, L. S., Kobolev, E. V., van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M., Stepanenko, K. I., Smirnov, I. V. (2006). Influence of transcranial magnetic stimulation on spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. *Indian J. Exp. Biol.* 44, 949–954.
26. Gottesmann, C., Gandolfo, G. (1986). A massive but short lasting forebrain deafferentation during sleep in the rat and cat. *Arch. Ital. Biol.* 124, 257–269.
27. Gower, A. J., Hirsch, E., Boehrer, A., Noyer, M., Marescaux, C. (1995). Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 22, 207–213. doi: 10.1016/0920-1211(95)00077-1
28. Inoue, M., Ates, N., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1994). Effects of the neuroleptanalgesic fentanyl-fluanisone (Hypnorm) on spike-wave discharges in epileptic rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 48, 547–551. doi: 10.1016/0091-3057(94)90569-X
29. Jando, G., Carpi, D., Kandel, A., Urioste, R., Horvath, Z., Pierre, E., et al. (1995). Spike-and-wave epilepsy in rats: sex differences and inheritance of physiological traits. *Neuroscience* 64, 301–317. doi: 10.1016/0306-4522(94)00329-4
30. Jarre, G., Altwegg-Boussac, T., Williams, M. S., Studer, F., Chipaux, M., David, O., et al. (2017). Building Up Absence Seizures in the Somatosensory Cortex: From Network to Cellular Epileptogenic Processes. *Cereb. Cortex* 27, 4607–4623. doi: 10.1093/cercor/bhx174
31. Jonak, C. R., Lovelace, J. W., Ethell, I. M., Razak, K. A., Binder, D. K. (2018). Reusable Multielectrode Array Technique for Electroencephalography in Awake Freely Moving Mice. *Front. Integr. Neurosci.* 12, 53. doi: 10.3389/fnint.2018.00053
32. Kovacs, Z., Dobolyi, A., Juhasz, G., Kekesi, K. A. (2014). Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats. *Brain Res. Bull.* 104, 7–18. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.03.003
33. Kovacs, Z., Kekesi, K. A., Dobolyi, A., Lakatos, R., Juhasz, G. (2015). Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Neuroscience* 300, 593–608. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.054
34. Lancel, M., Faulhaber, J., Deisz, R. A. (1998). Effect of the GABA uptake inhibitor tiagabine on sleep and EEG power spectra in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 123, 1471–1477. doi: 10.1038/sj.bjp.0701769
35. Lannes, B., Micheletti, G., Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A., Warter, J. M. (1988). Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy. *Neurosci. Lett.* 94, 187–191. doi: 10.1016/0304-3940(88)90293-5
36. Leo, A., Caro, C., Nesci, V., Palma, E., Tallarico, M., Iannone, M., et al. (2019). Antiepileptogenic effects of Ethosuximide and Levetiracetam in WAG/Rij rats are only temporary. *Pharmacol. Rep.* 71, 833–838. doi: 10.1016/j.pharep.2019.04.017
37. Lopes da Silva, F., Pijn, J. P., Boeijinga, P. (1989). Interdependence of EEG signals: linear vs. nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts. *Brain Topogr.* 2, 9–18. doi: 10.1007/BF01128839
38. Luttjohann, A., van Luijtelaar, G. (2015). Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Front. Physiol.* 5:6, 16. doi: 10.3389/fphys.2015.00016
39. Marescaux, C., Vergnes, M., Micheletti, G., Depaulis, A., Reis, J., Rumbach, L., et al. (1984). A genetic form of petit mal absence in Wistar rats. *Rev. Neurol. (Paris)*. 140, 63–66.
40. Maris, E., Bouwman, B. M., Suffczynski, P., Van Rijn, C. M. (2006). Starting and stopping mechanisms of absence epileptic seizures are revealed by hazard functions. *J. Neurosci. Meth.* 152, 107–115. doi: 10.1016/j.jneumeth.2005.08.016
41. Meeren, H. K., Pijn, J. P., Van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M., Lopes da Silva, F. H. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci.* 22, 1480–1495. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002
42. Meeren, H., van Luijtelaar, G., Lopes da Silva, F., Coenen, A. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch. Neurol.* 62, 371–376. doi: 10.1001/archneur.62.3.371
43. Midzianovskaia, I. S., Kuznetsova, G. D., Coenen, A. M., Spiridonov, A. M., van Luijtelaar, E. L. (2001). Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Brain Res.* 911, 62–70. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02705-6
44. Ngomba, R. T., van Luijtelaar, G. (2018). Metabotropic glutamate receptors as drug targets for the treatment of absence epilepsy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 38, 43–50. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.012
45. Ngomba, R. T., Santolini, I., Biagioni, F., Molinaro, G., Simonyi, A., van Rijn, C. M., et al. (2011). Protective role for type-1 metabotropic glutamate receptors against spike and wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 60 (7-8), 1281–1291. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.007
46. Osterhagen, L., Breteler, M., van Luijtelaar, G. (2010). Does arousal interfere with operant conditioning of spike-wave discharges in genetic epileptic rats? *Epilepsy Res.* 90, 75–82. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.03.010
47. Ovchinnikov, A., Luttjohann, A., Hramov, A., van Luijtelaar, G. (2010). An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents. *J. Neurosci. Methods* 194, 172–178. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.09.017
48. Peeters, B. W., Cheung, K. S., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1992a). Some solvents for antiepileptics have proepileptic potencies in the WAG/Rij rat model for absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 29, 515–517. doi: 10.1016/0361-9230(92)90092-C
49. Peeters, B. W., Kerbusch, J. M., Coenen, A. M., Vossen, J. M., van Luijtelaar, E. L. (1992b). Genetics of spike-wave discharges in the electroencephalogram (EEG) of the WAG/Rij inbred rat strain: a classical Mendelian crossbreeding study. *Behav. Genet.* 22, 361–368. doi: 10.1007/BF01066667
50. Pinault, D., Leresche, N., Charpier, S., Deniau, J. M., Marescaux, C., Vergnes, M., et al. (1998). Intracellular recordings in thalamic neurones during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy. *J. Physiol.* 509, 449–456. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.449bn.x
51. Pinault, D., Vergnes, M., Marescaux, C. (2001). Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience* 105, 181–201. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00182-8
52. Pinault, D. (2003). Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epi-

- leptic 5-9 Hz oscillations. *J. Physiol.* 552 (Pt 3), 881–905. doi: 10.1111/jphysiol.2003.046573
53. Powell, K. L., Tang, H., Ng, C., Guillemain, I., Dieuset, G., Dezzi, G., et al. (2014). Seizure expression, behavior, and brain morphology differences in colonies of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg. *Epilepsia* 55, 1959–1968. doi: 10.1111/epi.12840
54. Przewlocka, B., Lason, W., van Luijtelaar, G., Coenen, A., Przewlocki, R. (1996). The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neurosci. Res. Commun.* 18, 125–131. doi: 10.1002/(SICI)1520-6769(199603)18:2<125::AID-NRC148>3.0.CO;2-1
55. Remen, L., Bezencon, O., Simons, L., Gaston, R., Downing, D., Gattfield, J., et al. (2016). Preparation, Antiepileptic Activity, and Cardiovascular Safety of Dihydropyrazoles as Brain-Penetrant T-Type Calcium Channel Blockers. *J. Med. Chem.* 59, 8398–8411. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00756
56. Russo, E., Andreozzi, F., Iuliano, R., Dattilo, V., Tb, P., Fiume, G., et al. (2014). Early molecular and behavioral response to lipopolysaccharide in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy and depressive-like behavior, involves interplay between AMPK, AKT/mTOR pathways and neuroinflammatory cytokine release. *Brain Behav. Immun.* 42, 157–168. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.016
57. Russo, E., Citraro, R., Constanti, A., Leo, A., Luttjohann, A., van Luijtelaar, G., et al. (2016). Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 71, 388–408. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.017
58. Sarkisova, K. Y., Gabova, A. V. (2018). Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression. *Genes Brain Behav.* 17 (7), e12477. doi: 10.1111/gbb.12477
59. Sarkisova, K. Y., Kuznetsova, G. D., Kulikov, M. A., van Luijtelaar, G. (2010). Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms. *Epilepsia* 51, 146–160. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02260.x
60. Schridde, U., van Luijtelaar, G. (2004). The influence of strain and housing on two types of spike-wave discharges in rats. *Genes Brain Behav.* 3, 1–7. doi: 10.1111/j.1601-1848.2004.00034.x
61. Sitnikova, E., van Luijtelaar, G. (2007). Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats. *Epilepsia* 48, 2296–2311. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01250.x
62. Sitnikova, E., Hramov, A. E., Koronovsky, A. A., van Luijtelaar, G. (2009). Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: Their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis. *J. Neurosci. Methods* 180, 304–316. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.04.006
63. Sitnikova, E., Rutskova, E. M., Raevsky, V. V. (2016). Maternal care affects EEG properties of spike-wave seizures (including pre- and post ictal periods) in adult WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 127, 84–91. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.019
64. Smyk, M. K., Coenen, A. M., Lewandowski, M. H., van Luijtelaar, G. (2011). Endogenous rhythm of absence epilepsy: relationship with general motor activity and sleep-wake states. *Epilepsy Res.* 93, 120–127. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.11.003
65. Smyk, M. K., Sysoev, I. V., Sysoeva, M. V., van Luijtelaar, G., Drinkenburg, W. H. (2019a). Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep-wake states and spike-wave discharges' occurrence in rats. *Epilepsy Behav.* 96, 200–209. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.012
66. Smyk, M. K., van Luijtelaar, G., Huysmans, H., Drinkenburg, W. H. (2019b). Spike-Wave Discharges and Sleep-Wake States during Circadian Desynchronization: No Effects of Agomelatine upon Re-Entrainment. *Neuroscience* 408, 327–338. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.062
67. Stefan, H., Lopes da Silva, F. H. (2013). Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. *Front. Neurol.* Mar 14, 8. doi: 10.3389/fneur.2013.00008
68. Sysoeva, M. V., Luttjohann, A., van Luijtelaar, G., Sysoev, I. V. (2016). Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience* 314, 75–89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.044
69. Taylor, J. A., Rodgers, K. M., Bercum, F. M., Booth, C. J., Dudek, F. E., Barth, D. S. (2017). Voluntary Control of Epileptiform Spike-Wave Discharges in Awake Rats. *J. Neurosci.* 37, 5861–5869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3235-16.2017
70. Taylor, J. A., Reuter, J. D., Kubiak, R. A., Mufford, T. T., Booth, C. J., Dudek, F. E., et al. (2019). Spontaneous Recurrent Absence Seizure-like Events in Wild-Caught Rats. *J. Neurosci.* 39, 4829–4841. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1167-18.2019
71. Tenney, J. R., Glauser, T. A. (2013). The current state of absence epilepsy: can we have your attention? *Epilepsy Curr.* 13, 135–140. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.05.006
72. Thatcher, R. W. (2012). Coherence, Phase Differences, Phase Shift, and Phase Lock in EEG/ERP Analyses. *Dev. Neuropsychol.* 37:6, 476–496. doi: 10.1080/87565641.2011.619241
73. Tolmacheva, E. A., van Luijtelaar, G. (2007). Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij rats. *Neurosci. Lett.* 416, 17–21. doi: 10.1016/j.neulet.2007.01.038
74. Tolmacheva, E. A., Oitzl, M. S., van Luijtelaar, G. (2012). Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model. *Horm. Behav.* 61, 706–710. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.03.004
75. Tringham, E., Powell, K. L., Cain, S. M., Kuplast, K., Mezeyova, J., Weerapura, M., et al. (2012). T-Type Calcium channel blockers that attenuate thalamic burst firing and suppress absence seizures. *Sci. Trans. Med.* 4, 121ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3003120
76. van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M. (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci. Lett.* 70, 393–397. doi: 10.1016/0304-3940(86)90586-0
77. van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M. (1988). Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res.* 2, 331–336. doi: 10.1016/0920-1211(88)90042-3
78. van Luijtelaar, G., Zobeiri, M. (2014). Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij). *Curr. Med. Chem.* 21, 704–721. doi: 10.2174/0929867320666131119152913
79. van Luijtelaar, E. L., Van der Werf, S. J., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1991). Arousal, performance and absence seizures in rats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 79, 430–434. doi: 10.1016/0013-4694(91)90208-L
80. van Luijtelaar, E. L., Ates, N., van der Staay, F. J. (1994). The effects of chronic treatment with a calcium channel antagonist on two types of generalized epilepsies in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 48, 575–579.
81. van Luijtelaar, E. L., Dirksen, R., Vree, T., van Haaren, F. (1996). Effects of acute and chronic cocaine administration on EEG and behaviour in intact and castrated male and intact and ovariectomized female rats. *Brain Res. Bull.* 40, 43–50. doi: 10.1016/0361-9230(96)00005-6

82. van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Jaworska-Feil, L., Ellis, J., Coenen, A., Lason, W. (2001). The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res.* 6, 225–239. doi: 10.1016/S0920-1211(01)00277-7
83. van Luijtelaar, G., Sitnikova, E., Luttjohann, A. (2011). On the origin and suddenness of absences in genetic absence models. *Clin. EEG Neurosci.* 42, 83–97. doi: 10.1177/155005941104200209
84. van Luijtelaar, G., Lyashenko, S., Vastyanov, R., Verbeek, G., Oleinik, A., van Rijn, C., et al. (2012a). Cytokines and absence seizures in a genetic rat model neurophysiology 43, 478–486. doi: 10.1007/s11062-012-9252-6
85. van Luijtelaar, G., Wilde, M., Citararo, R., Scicchitano, F., van Rijn, C. (2012b). Does antiepileptogenesis affect sleep in genetic epileptic rats? *Int. J. Psychophysiol.* 85, 49–54. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.010
86. van Luijtelaar, G., Mishra, A. M., Edelbroek, P., Coman, D., Frankenmolen, N., Schaapsmeeders, P., et al. (2013). Anti-epileptogenesis: Electrophysiology, diffusion tensor imaging and behavior in a genetic absence model. *Neurobiol. Dis.* 60, 126–138. doi: 10.1016/j.nbd.2013.08.013
87. van Luijtelaar, G., Onat, F. Y., Gallagher, M. J. (2014). Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol. Dis.* 72 (Pt B), 167–179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.014
88. van Luijtelaar, G., Luttjohann, A., Makarov, V. V., Maksimenko, V. A., Koronovskii, A. A., Hramov, A. E. (2016). Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models. *J. Neurosci. Methods* 260, 144–158. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.07.010
89. van Luijtelaar, G., Zobeiri, M., Luttjohann, A., Depaulis, A. (2017). “Experimental treatment options in absence epilepsy,” in *Current Pharmaceutical Design*, vol. 23. Eds. Aguglia, U., Beghi, E. (Liverpool: Bentham Science Publishers), 5577–5592.
90. van Rijn, C. M., Weyn Banningh, E. W., Coenen, A. M. (1994). Effects of lamotrigine on absence seizures in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 46, 467–470.
91. van Rijn, C. M., Gaetani, S., Santolini, I., Badura, A., Gabova, A., Fu, J., et al. (2010). WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+)-WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges. *Epilepsia* 51, 1511–1521. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x
92. Vyssotski, A. L., Serkov, A. N., Itskov, P. M., Dell’Omo, G., Latanov, A. V., Wolfer, D. P., et al. (2006). Miniature neurologgers for flying pigeons: multichannel EEG and action and field potentials in combination with GPS recording. *J. Neurophysiol.* 95, 1263–1273. doi: 10.1152/jn.00879.2005
93. Wang, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., White, S. P., Binder, D. K., Pedapati, E. V., et al. (2017). A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. *J. Neurodevelopmental Disord.* 9, 11. doi: 10.1186/s11689-017-9191-z
94. Wasilczuk, A. Z., Proekt, A., Max, B., Kelz, M. B., McKinstry-Wu, A. R. (2016). High-density electroencephalographic acquisition in a rodent model using low-cost and open-source resources. *J. Vis. Exp.* (117), e54908. doi: 10.3791/54908
95. Weir, B. (1965). The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 19, 284–290. doi: 10.1016/0013-4694(65)90208-7
96. Westerhuis, F., van Schaijk, W., van Luijtelaar, G. (1996). “Automatic detection of spike-wave discharges in the cortical EEG of rats,” in *Measuring Behaviour* 96, vol. p. Ed. Beaujean (Noldus Information Technology), 109–110.
97. Westmijse, I., Ossenblok, P., Gunning, B., van Luijtelaar, G. (2009). Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsia* 50, 2538–2548. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02162.x
98. Willoughby, J. O., Mackenzie, L. (1992). Nonconvulsive electrocorticographic paroxysms (absence epilepsy) in rat strains. *Lab. Anim. Sci.* 42, 551–554.

Надійшла до редакції 15.10.2020

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 19.10.2020

УДК 530.182+616.853+57.087.1
Джіль Луїджтелар, Джерард Ойджен
СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТА ТЕХНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ НА МОДЕЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ ФОРМИ АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Визначення валідної експериментальної моделі абсансної епілепсії є важливим як для вивчення механізмів захворювання, так і обґрунтування методів його лікування. Генетичні моделі WAG/Rij та GAERS було створено як моделі генералізованої генетично детермінованої форми епілепсії, які відображають особливості абсансної епілепсії дитячого віку і сьогодні є провідними щодо визначення причин походження абсансної епілепсії. В огляді літератури наведено узагальнення 40-річного досвіду роботи з питань вивчення експериментальної абсансної епілепсії з метою визначення найбільш оптимального протоколу оцінки методів лікування, впливу лікарських засобів на електроенцефалограму (ЕЕГ) у щурів лінії WAG/Rij. Наведено протоколи дослідження ефективності фармакологічних препаратів, зокрема вейвлет-аналіз, а також методи застосування нейронних мереж, необхідність моніторингу та кількісної оцінки поведінки під час реєстрації ЕЕГ, застереження щодо аналізу результатів, а також новітні методи ЕЕГ-технологій.

Ключові слова: щури лінії WAG/Rij’s, протіепілептичні препарати, відповідність електроенцефалограми і поведінки, генетична модель абсансної епілепсії, спайк-хвильові розряди.

UDC 530.182+616.853+57.087.1
Gilles van Luijtelaar, Gerard van Oijen
ESTABLISHING DRUG EFFECTS ON ELECTRO-CORTICOGRAPHIC ACTIVITY IN A GENETIC ABSENCE EPILEPSY MODEL: ADVANCES AND PITFALLS

The identification of a valid experimental model of absence epilepsy is important for the investigations of its mechanisms and for the evaluation and justification of new experimental treatment options. The genetic rat models such as rats of the WAG/Rij strain and GAERS were developed as models for generalized genetic epilepsy and, in particular, for childhood absence epilepsy, and are currently at the forefront of new theoretical insights regarding the site of origin of absence epilepsy. In this review article, 40-years of experience in the field of experimental absence epilepsy is summarized in order to work out suitable and most optimal protocols for the proper evaluation of treatment, often drug effects on the electroencephalogram (EEG) of genetic WAG/Rij rat. Here an overview is given regarding the design of drug evaluation studies, which animals to use, classical and new EEG variables, among other wavelet analyses and various types of network analyses, the necessity of monitoring and quantification of the rats' behavior during the EEG registration, some pitfalls regarding the interpretation of the data, and some recent developments in EEG technology.

Key words: WAG/Rij’s rats, antiepileptic drugs, EEG-behavioral relationship, genetic absence models, spike-wave discharges (SWDs).

ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ І ТЕРАПЕВТА

Одеський національний медичний університет

Останні рекомендації Американського торакального товариства (*American Thoracic Society — ATS 2019*), Американського співтовариства з інфекційних хвороб (*Infectious Diseases Society of America — IDSA 2019*) і класифікації антибіотиків *BOOЗ AWaRe 2019*.

За часів технічного і наукового прогресу існує проблема розвитку у мікроорганізмів резистентності до антибактеріальних засобів. Перед сучасним лікарем стоїть завдання своєчасно і правильно призначити своєму пацієнтові терапію, яка буде для нього найбільш ефективною і безпечною, з одного боку, і не сприятиме розвитку антибіотикорезистентності — з другого.

Метою роботи є аналіз сучасних міжнародних рекомендацій щодо антибактеріальної терапії негоспітальної пневмонії (НП), використання цих рекомендацій в умовах пандемії SARS-CoV-2.

Для того щоб уніфікувати вибір антибактеріальної терапії, на допомогу лікарям у всьому світі було створено класифікацію антибіотиків *BOOЗ AWaRe 2019*, у якій відомі антибактеріальні засоби поділені на 3 групи: Access, Watch і Reserve [1].

Відповідно до цієї класифікації, група Access включає в

себе протимікробні засоби, які мають активність до широкого спектра мікроорганізмів, але при цьому виявляють найнижчий потенціал резистентності.

Група Watch складається з антибактеріальних засобів, які перекривають широкий спектр патогенів, що найчастіше викликають НП, проте мають більший потенціал резистентності, ніж ті, що в групі Access.

Група Reserve включає в себе антибактеріальні речовини, які слід використовувати в останню чергу, як «препарати резерву». Сюди входять медикаменти, які необхідно застосовувати в разі підтвердження у збудника резистентності до багатьох лікарських засобів і відсутності альтернативи застосування антибіотиків з інших груп.

У практиці сімейного лікаря і терапевта поліклінічної ланки дуже часто трапляється НП. Це захворювання є однією з провідних причин смертності у світі, будучи причиною смерті 15 % дітей до 5 років. Так само найбільший відсоток смертей від пневмонії припадає на хворих 70 років і старше [2]. Також загальновідомо, що в структурі ускладнень, викликаних COVID-19, лідирують пневмонії.

Найбільш розповсюдженими збудниками НП є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus in-*

fluenzae, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*, але для більш ретельного емпіричного підбору антибіотикотерапії пацієнтові необхідно спочатку правильно визначити клінічну групу пацієнта (табл. 1), місце проведення лікування і, як наслідок, схему антибактеріальної терапії.

За даними Американського торакального товариства (ATS) і Американського співтовариства з інфекційних хвороб (IDSA), існує кілька шкал оцінки тяжкості НП. Відповідно до недавно проведених досліджень, ATS закликає фахівців відходити від шкали CURB-65, яка має низький рівень доказів, і переходити на шкалу PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) або PSI (Pneumonia Severity Index) [3; 4]. Шкала CURB-65 вважається більш зручною й легкою у застосуванні та в оцінці тяжкості перебігу НП і вибору місця лікування, проте в деяких випадках може виявитися недостатньо точною (табл. 2, 3). З цієї причини більш точною є шкала PORT (табл. 4, 5).

Після того як лікар прийняв рішення щодо клінічної групи пацієнта (див. табл. 1) та місця лікування, перед ним стоїть не менш важливе завдання — правильний підбір антибіотикотерапії. Незважаючи на те, що це

**Шкала Pneumonia Outcomes
Research Team/Pneumonia Severity Index (PORT/PSI)**

Таблиця 4

Критерії оцінки	Бали
Демографічні показники	
Вік: чоловіки (жінки мінус 10)	Кількість років
Потребує догляду (інтернат)	+10
Супутні захворювання	
Злоякісні утворення	+30
Хвороби печінки	+20
Серцева недостатність	+10
Судинне захворювання мозку	+10
Захворювання нирок	+10
Об'єктивні ознаки	
Порушення свідомості	+20
Частота дихання > 30 за хвилину	+20
САТ < 90 мм рт. ст.	+20
Температура тіла < 36 °С або > 40 °С	+15
Пульс > 125 за хвилину	+10
Плевральний випіт	+10
Лабораторні ознаки	
pH крові < 7,3 од.	+30
Сечовина > 10,7 ммоль/л	+20
Натрій < 130 ммоль/л	+20
Глюкоза > 13,9 ммоль/л	+10
Гематокрит < 30 %	+10
PaO ₂ < 60 мм рт. ст., SaO ₂ < 90 %	+10

Інтерпретація шкали PORT/PSI

Таблиця 5

Клас	Бали	Летальність, %	Місце лікування
I–II	Менше 70	До 0,6	Амбулаторно
III	71–90	До 2,8	Амбулаторно або стаціонар
IV–V	Більше 90	До 29,2	Стаціонар або відділення ВРІТ

троміцину 500 мг 2 рази на добу).

Або монотерапія:

— Респіраторні фторхінолони (Левофлоксацин 750 мг щодня, Моксифлоксацин 400 мг щодня).

У разі якщо є протипоказання до застосування макролідів і фторхінолонів, рекомендована комбінована терапія бета-лак-

тамами (Сульбактам/Ампіцилін + Цефотаксим, Цефтаролін або Цефтріаксон у дозуваннях, як зазначено вище) та Доксикаклін по 100 мг 2 рази на добу.

У стаціонарних пацієнтів з тяжкою негоспітальною пневмонією, але без ризику зараження метицилін-резистентним стафілококом (MRSA) або *P. aeru-*

ginosa рекомендовані комбінації:

— бета-лактами + макролід, або

— бета-лактами + респіраторний фторхінолон.

У разі підтвердження MRSA рекомендовано включати в терапію ванкоміцин 15 мг/кг кожні 12 год, або лінезолід 600 мг кожні 12 год.

При підтвердженні *P. aeruginosa* лікування проводиться одним з наведених нижче засобів: Піперацилін-тазобактам 4,5 г кожні 6 год, Цефепім 2 г кожні 8 год, Цефтазидим 2 г кожні 8 год, Азтреонам 2 г кожні 8 год, Меропенем 1 г кожні 8 год або Іміпенем 500 мг кожні 6 год. Дані рекомендації представлені в табл. 6 і 7.

Також слід враховувати пандемію COVID-19 і велику кількість пневмоній, які є найбільш частими ускладненнями даної нозології. Незважаючи на те, що на даний час не існує схеми лікування, яка може базуватися на повноцінних клінічних дослідженнях, існує велика кількість рекомендацій щодо застосування Азитроміцину в лікуванні COVID-19 [7; 8].

Азитроміцин — антибактеріальна речовина, що є представником групи макролідів, а саме азалідів, і має бактеріостатичний ефект. Азитроміцин більш ефективно діє на грамнегативну мікрофлору [9]. Через тривале і широке застосування цього антибактеріального препарату існують дані про розвиток резистентності до нього [10; 11], що також може бути зумовлено й бактеріостатичним механізмом дії. Спираючись на класифікацію BOOЗ AWaRe 2019, де Азитроміцин внесений до групи Watch, можна зробити висновок, що лікування пневмонії, пов'язаної з COVID-19, або НП, що викликана «стан-

Лікування негоспітальної пневмонії в амбулаторних умовах

Без коморбідної патології	За наявності коморбідної патології
— Амоксицилін по 1,0 3 рази на добу, або — Доксцицилін по 100 мг 2 рази на добу, або — макролід (<i>Азитроміцин</i> 500 мг у 1-й день, потім 250 мг щодня або <i>Кларитроміцин</i> 500 мг 2 рази на добу/ <i>Кларитроміцин</i> подовженої дії 1000 мг/добу)	Комбінована терапія: — Амоксицилін/Клавуланова кислота 500 мг/125 мг 3 рази на добу, або Амоксицилін/Клавуланова кислота 875 мг/125 мг 2 рази на добу, або 2000 мг/125 мг 2 рази на добу, або <i>Цефалоспорин (Цефподоксим</i> 200 мг 2 рази на добу або <i>Цефуроксим</i> 500 мг 2 рази на добу) і — макролід (<i>Азитроміцин</i> 500 мг у 1-й день, потім 250 мг щодня, <i>Кларитроміцин</i> 500 мг 2 рази на день) або <i>Доксцицилін</i> 100 мг 2 рази на добу
	Монотерапія: — респіраторний фторхінолон (<i>Левифлоксацин</i> 750 мг щодня, <i>Моксифлоксацин</i> 400 мг щодня або <i>Геміфлоксацин</i> 320 мг щодня)

Примітка. У табл. 6 і 7 виділено шрифтом: *Aware*; *Watch*; *Reserve*.

Таблиця 7

Лікування негоспітальної пневмонії в умовах стаціонару або відділення реанімації та інтенсивної терапії

Антибактеріальний препарат	Примітка
Бета-лактами (<i>Ампіцилін + Сульбактам</i> 1,5–3 г кожні 6 год, <i>Цефотаксим</i> 1–2 г кожні 8 год, <i>Цефтріаксон</i> 1–2 г на добу або <i>Цефтаролін</i> 600 мг кожні 12 год) у поєднанні з макролідом (<i>Азитроміцин</i> 500 мг щодня або <i>Кларитроміцин</i> 500 мг 2 рази на добу)	У разі підтвердження MRSA рекомендовано включати в терапію <i>Ванкоміцин</i> 15 мг/кг кожні 12 год або <i>Лінезолід</i> 600 мг кожні 12 год
Монотерапія: — респіраторні фторхінолони (<i>Левифлоксацин</i> 750 мг щодня, <i>Моксифлоксацин</i> 400 мг щодня)	При підтвердженні <i>P. aeruginosa</i> : <i>Піперацилін-Тазобактам</i> 4,5 г кожні 6 год, <i>Цефепім</i> 2 г кожні 8 год, <i>Цефтазидим</i> 2 г кожні 8 год, <i>Азтреонам</i> 2 г кожні 8 год, <i>Меропенем</i> 1 г кожні 8 год або <i>Іміпенем</i> 500 мг кожні 6 год
У разі якщо є протипоказання до застосування макролідів і фторхінолонів, рекомендована комбінована терапія бета-лактамами (<i>Сульбактам/Ампіцилін + Цефотаксим, Цефтаролін</i> або <i>Цефтріаксон</i> у дозуваннях, як зазначено вище) та Доксцицилін по 100 мг 2 рази на добу	

дартними» збудниками, азитроміцином швидше за все буде малоєфективним. Тому посиляючись на емпіричні дані про лікування пневмонії, пов'язаної з COVID-19, схема підбору антибактеріальної терапії відповідає рекомендаціям ATS і IDSA 2019 і представлена в табл. 3, 6 [7; 8].

А тепер подивимося на рекомендації ATS і IDSA 2019 через призму класифікації BOOЗ AWaRe 2019:

Access:

Амоксицилін, Доксцицилін, Амоксицилін/Клавуланова кислота, Ампіцилін-Сульбактам.

Watch:

Азитроміцин, Кларитроміцин, Цефподоксим, Цефуроксим, Левифлоксацин, Мокси-

флоксацин, Геміфлоксацин, Цефотаксим, Цефтріаксон, Ванкоміцин, Піперацилін-Тазобактам, Цефепім, Цефтазидим, Меропенем, Іміпенем.

Reserve:

Цефтаролін, Лінезолід.

Для зручності використання ми розділили групи препаратів, виділивши їх шрифтом (табл. 6, 7).

Таким чином, при підборі антибіотиків усередині клінічних груп, згідно з рекомендаціями ATS і IDSA 2019, у першу чергу слід думати про групу Access (виділена жирним прямим шрифтом у табл. 6, 7). І тільки в міру неефективності або обтяження стану у пацієнтів з НП слід переходити на інші групи (Watch, яка в таблиці виділена жирним курсивом, та

Reserve, виділена світлим курсивом).

Також необхідно враховувати дані про локальну антибіотикорезистентність. На жаль, в Україні такі дослідження проводяться нерегулярно. Остання робота, яка здійснювалась у рамках міжнародного дослідження антибіотикорезистентності SOAR, 2016, продемонструвало, що 97 % штамів *S. pneumoniae*, які були виділені в Україні, виявилися чутливими до внутрішньовенного введення Пеніциліну, 83 % — до перорального. При цьому всі виділені штами проявили чутливість до Левифлоксацину та Моксифлоксацину, а 98 % були чутливіми до Цефтріаксону. Чутливість до малих доз Амоксициліну і комбінації Амоксициліну/

Клавуланату становила 97 %; у разі застосування високих доз Амоксициліну вона залишалася на тому ж рівні, а до Амоксициліну/Клавуланату — збільшувалася до 99 %. Чутливість до пероральних цефалоспоринів і макролідів варіює від 83 до 89 %.

Чутливість *H. influenzae* до Цефтріаксону, Левофлоксацину та Моксифлоксацину, за даними дослідження в Україні, сягала 100 %. Чутливість до комбінації Амоксициліну/Клавуланату також становить 100 %, чутливість до Цефуроксиму — 70,8 %, Кларитроміцину — 61,5 % [12; 13].

Підбиваючи підсумок відмітимо, що вищеописане дослідження продемонструвало таке: найчастіші збудники НП зберігають чутливість до Амоксициліну, Цефуроксиму, Левофлоксацину, тимчасом до Азитроміцину, Доксицикліну, Кліндаміцину чутливість мікроорганізмів значно нижча.

Висновки

1. Вибір антибактеріальної терапії НП, незважаючи на велику кількість сучасних вітчизняних і міжнародних клінічних настанов, залишається проблемним питанням у практиці сімейного лікаря.

2. При виборі антибактеріальної терапії НП слід, у першу чергу, звертати увагу на групу Access, відповідно до класифікації ВООЗ AWaRe 2019, а саме: Амоксицилін, Доксициклін, Амоксицилін + Клавуланова кислота, Ампіцилін-Сульбактам.

3. Однак, з огляду на дані дослідження SOAR 2016, у разі застосування Доксицикліну терапія НП може бути неефективною у зв'язку з недостатньою чутливістю основних збудників НП до цього препарату.

4. Переходити до застосування груп Watch і Reserve, відповідно до класифікації ВООЗ AWaRe 2019, необхідно тільки в разі неефективності попередньої терапії антибіотиками з групи Access або обтяження перебігу НП.

5. Вибір антибактеріальної терапії у пацієнтів з пневмонією, зумовленою COVID-19, не відрізняється докорінно від традиційного алгоритму.

Ключові слова: антибактеріальна терапія, негоспітальна пневмонія, антибіотикорезистентність.

ЛІТЕРАТУРА

1. AWaRe 2019 [Електронний ресурс]. URL: https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/
2. Dadonaite B. Pneumonia [Електронний ресурс] / B. Dadonaite, M. Roser. 2019. Режим доступу до ресурсу: <https://ourworldindata.org/pneumonia#pneumonia-mortality-rates-by-age>.
3. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America [Електронний ресурс] / J. P. Metlay Joshua P., G. W. Waterer, L. C. Ann et al. 2019. Режим доступу до ресурсу: <https://www.atsjournals.org/doi/ref/10.1164/rccm.201908-1581ST>
4. Хіць А. Негоспітальна пневмонія: рекомендації ATS та IDSA [Електронний ресурс]. URL: <https://www.umj.com.ua/article/169732/negospitalna-pnevmoniya-rekomendatsiyi-ats-ta-idsa>.
5. Уніфікований Протокол Надання медичної допомоги дорослим хворим на Негоспітальну пневмонію [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко, К. О. Белослудцева, О. А. Голубовський та ін. 2019. URL: [http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia_guidelines_2019_\[rev29\].pdf](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia_guidelines_2019_[rev29].pdf).
6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Електронний ресурс]. 2007. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/109065__532902

7. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [Електронний ресурс] / P. Gautret, J. Lagier, P. Parola та ін. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>

8. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community [Електронний ресурс]. 2020. Режим доступу до ресурсу: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/chapter/4-Managing-suspected-or-confirmed-pneumonia>

9. Машковський М. Д. Лікарські засоби. 2019. 1216 с. (16-е)

10. Мостовий Ю. М., Демчук А. В., Константинович Т. В. Макроліди: фармакоепідеміологічні аспекти [Електронний ресурс]. 2008. URL: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/08/pdf08-3/28.pdf>

11. Pfizer reports safety data of azithromycin in Covid-19 trial [Електронний ресурс]. 2020. Режим доступу до ресурсу: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/pfizer-data-azithromycin-covid-19-trial>

12. Шуткевич О. (He) ефективні антибіотики [Електронний ресурс]. 2019. URL: <https://day.kyiv.ua/ru/article/obshchestvo/neeftivnye-antibiotiki>

13. Дослідження антибіотикорезистентності SOAR в Україні та Словаччині [Електронний ресурс]. 2018. URL: <https://bacteriophages.info/ru/news/issledovanie-antibiotikorezistentnosti-soar-v-ukraine-i-slovakii/>

Надійшла до редакції 09.11.2020

Рецензент канд. мед. наук

Г. О. Данильчук,

дата рецензії 13.11.2020

ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ І ТЕРАПЕВТА

У роботі аналізуються останні рекомендації Американського торакального товариства й Американського співтовариства з інфекційних хвороб щодо підбору антибактеріальної терапії для лікування негоспітальної пневмонії, а також пропонується принцип призначення препаратів, враховуючи тенденцію до розвитку у мікроорганізмів антибіотикорезистентності, у зв'язку з чим застосування антибактеріальної терапії потребує постійного перегляду.

Для цього у цій статті ми звернулися до класифікації ВООЗ АWaRe 2019, керуючись якою можна ще точніше підібрати безпечне й ефективне лікування негоспітальної пневмонії.

Ключові слова: антибактеріальна терапія, негоспітальна пневмонія, антибіотикорезистентність.

THE OPTIMAL CHOICE OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE PRACTICE OF FAMILY PHYSICIAN AND THERAPIST

The paper analyzes the latest recommendations of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America regarding the selection of antibacterial therapy for the treatment of non-hospital pneumonia, and also suggests the principle of prescribing drugs, taking into account the trends in the development of resistance in microorganisms. Also, considering the trends towards the development of antibiotic resistance in bacteria, the use of antibacterial therapy requires constant review. To do this, in this article, we turned to the WHO AWaRe 2019 classification, which can be used to more accurately select a safe and effective treatment for non-hospital pneumonia.

Key words: antibiotic therapy, community-acquired pneumonia, antibiotic resistance.

УДК 616.443+616.44+616.45

М. М. Перепелюк, канд. мед. наук, доцент,
О. В. Чехлова

ПОЄДНАННЯ СИНДРОМУ НЕЛЬСОНА І ФЕНОМЕНА «ПОРОЖНЬОГО ТУРЕЦЬКОГО СІДЛА» З ДИФУЗНИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Одеський національний медичний університет

Синдром Нельсона [1–3] — тяжке ускладнення хірургічного лікування хвороби Іценка — Кушинга методом двосторонньої адреналектомії, що проявляється тяжким лабільним перебігом надниркової недостатності, гіперпігментацією шкірних покривів і слизових оболонок, наявністю аденоми гіпофіза (кортикотропінома). Клінічна картина зумовлена гіперсекрецією кортикотрофами пропіомеланокортину — попередника адренкортикотропного гормону (АКТГ) і меланостимулюючого гормону (MSG). Частота розвитку синдрому

Нельсона, за даними різних авторів, варіює від 10 до 80 % [4], що, найімовірніше, зумовлено варіабельністю інтерпретації клінічних проявів і використуваних технічних діагностичних засобів.

Наводимо клінічне спостереження синдрому Нельсона з феноменом «порожнього турецького сидла» [1; 5] у поєднанні з дифузним токсичним зобом. До терапевтичного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медуніверситету надійшла пацієнтка зі скаргами на виражену загальну слабкість, швидку стомлюваність, запаморочення, головний біль, погіршення

пам'яті, нудоту, поганий апетит, зниження маси тіла, посилення пігментації шкірних покривів, біль у м'язах ніг, виражене серцебиття, емоційну лабільність, тремтіння в тілі, руках, поганий сон, задишку при незначному фізичному навантаженні. Нинішнє погіршення відзначає близько 2 міс., протягом яких поступово з'являлись і прогресували вищепи-сані скарги.

З анамнезу з'ясовано, що в 1988 р. встановлено діагноз хвороби Іценка — Кушинга, тяжка форма. У 1989 р. проведена лівобічна, а в 1990 р. — правобічна адреналектомія. З нашої медичної документації виявлено, що у 2005 р. встановле-

но діагноз синдрому Нельсона. За даними рентгенографії черепа від 2002 р., турецьке сідло 10×14 мм, без особливостей, від 2003 р. — турецьке сідло 13×11 мм, остеопороз спинки, поглиблення дна. За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку від 2006 р., гіпофіз сплющено по висоті до 2 мм (феномен «порожнього турецького сідла»), аналогічна картина спостерігалася й у 2013 р. За даними ультразвукового дослідження щитоподібної залози з 2002 і по 2013 рр. — без патологічних змін. За даними аналізів кетостероїдного обміну з 2002 по 2013 рр. стан хворої було компенсовано препаратами замінної терапії. У 2006 р. пацієнтці вперше визначено рівень АКТГ — 237,17 пг/мл (N: 7,9–66,1 пг/мл), у 2013 р. при нормальному рівні кортизолу сечі (123,2 мкг/24 г, при нормі 28,5–213,7) рівень АКТГ сягав 1250 пг/мл (N: 6–58 пг/мл). Пацієнтка отримувала замісну терапію: кортизону ацетат 2 табл./добу + флудрокортизон по 0,05 мг 2 рази на тиждень, на вимогу (при погіршенні самопочуття) — гідрокортизон по 1–2 табл./добу.

При надходженні до терапевтичного відділення Центру

реконструктивної та відновної медицини загальний стан хворої середнього ступеня тяжкості. Під час огляду: хвора гіперстенічної статури, підвищеного харчування. Шкірні покриви вологі, гіперпігментовані, переважно на ліктях, колінах, шії. Видимі слизові оболонки чисті, нормальної вологості, з плямами пігментації на слизовій оболонці губ, ясен, язика, щік (рис. 1, *a, б*).

Щитоподібна залоза розташована у звичайному місці, збільшена, рухома, безболісна, м'яко-еластичної консистенції. Виражене тремтіння витягнутих рук, тремтіння в тілі. Пульс — 120 уд./хв, ритмічний, задовільних властивостей, артеріальний тиск (АТ) 90/50 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, межі відносної серцевої тупості розширені вліво. У легенях дихання везикулярне, хрипів немає, перкуторно над усією поверхнею легень ясний легеневий звук. Живіт збільшений у розмірах за рахунок підшкірної жирової клітковини. На шкірі живота, стегон, внутрішньої поверхні плечей — стрії тілесного кольору (рис. 2, *a, б*). При пальпації живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка

не пальпується. На ділянці нирок два післяопераційних рубці. Симптом постукування по поперековій ділянці негативний з обох сторін. Гомілки пастозні. Пульсація на артеріях стоп збережена. Стопи теплі.

При лабораторному обстеженні: загальний аналіз крові, глюкоза крові, ліпідограма, коагулограма — у межах норми. Визначалося підвищення печінкових трансаміназ: АЛТ — 80 МО/л (N: 0–45), АСТ — 68 МО/л (N: 0–40), при нормальному рівні загального білірубину і негативних маркерах вірусних гепатитів. Рівень К⁺ крові — 5,42 ммоль/л (N); рівень Na⁺ — 138,3 ммоль/л (N). Функція щитоподібної залози: Т4 вільн. — 30,5 нмоль/л (N: 11,5–23,0 нмоль/л); Т3 вільн. — 5,7 нмоль/л (N: 1,20–2,80 нмоль/л); тиреотропний гормон (ТТГ) — 0,12 мМО/л (N: 0,17–5,0 мМО/л); антитіла до тиреопероксидази — не виявлені (N до 150,0 МО/л). Функція надниркових залоз: АКТГ — 1250 пг/мл (N: 6–58 пг/мл); кортизол крові — 36,39 нг/мл (N: 30–150 нг/мл).

Результати інструментальних методів дослідження такі:

Електрокардіограма: ЧСС — 100/хв, синусова тахікардія, напіввертикальна електрична



a



б

Рис. 1. Меланодермія слизової оболонки губ (*a*) і язика (*б*)

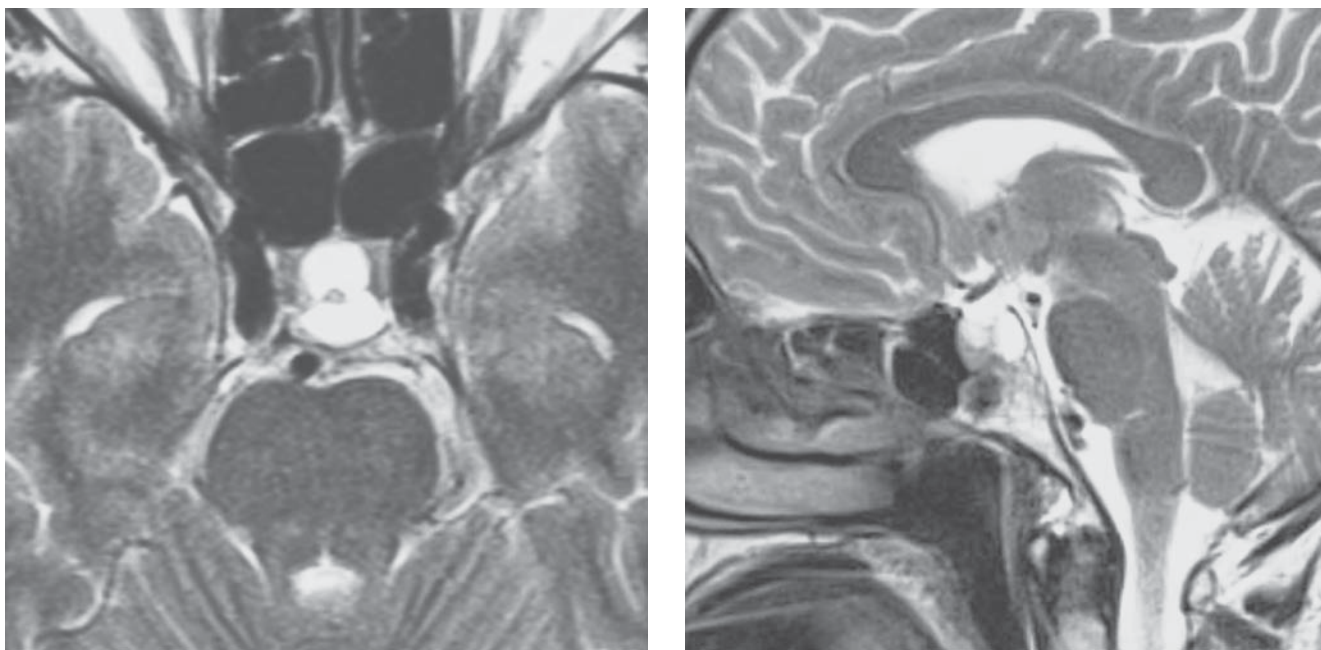


Рис. 2. МРТ-картина «порожнього турецького сідла» (а, б)

вісь серця, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

Ехокардіоскопія: збільшення лівого передсердя і правого шлуночка. Мінімальний фіброз аортального клапана. Фіброз мітрального клапана, недостатність мітрального клапана 2–3 ст., переважно відносного характеру. Вторинна легенева гіпертензія 1 ст.

Ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози: права частка 12,3 см³, ліва частка 11,8 см³, ехоструктура неоднорідна за рахунок чергування ділянок зниженої та середньої ехогенності різних форм і розмірів. Значне посилення кровотоку обох часток. Додаткових включень не виявлено.

Магнітно-резонансна томографія гіпофіза (див. рис. 2, а, б): турецьке сідло дещо збільшене в розмірах, гіпофіз розташований уздовж дна турецького сідла, стоншений, симетричний, верхній контур його різко увігнутий («порожнє турецьке сідло»), лійка гіпофіза відтісна.

Гіпофіз заввишки до 0,2 см, сплюснений, тонкою смужкою вистилає дно турецького сідла, супраселлярна цистерна пролабує в порожнину турецького сідла — «порожнє турецьке сідло».

При УЗД органів черевної порожнини, нирок і малого таза клінічно значущих змін не виявлено.

Пацієнтці встановлено діагноз: Первинна хронічна недостатність надниркових залоз (наслідок двосторонньої адrenalектомії 1989, 1990 рр. з приводу тяжкої форми хвороби Іценка — Кушинга), синдром Нельсона, тяжка форма, стан декомпенсації. Дифузний токсичний зоб II ст. Тиреотоксикоз середнього ступеня тяжкості, вперше виявлений. Дисгормональна кардіоміопатія, відносна недостатність мітрального клапана II–III ст. Серцева недостатність II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Дисметаболічна енцефалопатія II ст. з цефалгічним і вертигеносним синдрома-

ми. Синдром «порожнього турецького сідла». ОУ-пресбіопія, оптиконевропатія. Вторинна меланодермія.

Пацієнтці призначено терапію: збільшено дозу таблетованих глюкокортикоїдів — до 50 мг/добу кортизону ацетату і 0,05 мг/добу флудрокортизону, додатково преднізолон 30 мг — 1,0/добу внутрішньом'язово і гідрокортизон 100 мг/добу внутрішньовенно краплинно. Для терапії тиреотоксикозу призначений тіамазол 30 мг/добу (на 3 прийоми). Додатково призначена симптоматична терапія. Через 7 днів від початку терапії стан пацієнтки покращився, тахікардію купіровано, АТ стабілізовано на рівні 115/60 мм рт. ст., печінкові трансамінази нормалізовано, контроль Т4 вільн. — 16,8 нмоль/л (N: 11,5–23,0 нмоль/л) порівняно з вихідним Т4 вільн. 30,5 нмоль/л; контроль кортизолу крові — 53,7 нг/мл (N: 30–150 нг/мл) порівняно з вихідним кортизолом крові 36,39 нг/мл.

Пацієнтка виписана в задовільному стані з рекомендаціями щоденного прийому 50 мг кортизону ацетату (на 2 прийоми) і 0,05 мг флудрокортизону (на 1 прийом), а також тіамазолу 30 мг (на 3 прийоми) ще протягом двох тижнів з подальшим зниженням дози на 5 мг щодва тижні. Рекомендований контроль ТТГ, Т4 вільн., кортизолу крові й АКТГ через 4 тиж. з наступним контрольним візитом до лікуючого ендокринолога.

При контрольному візиті через 4 тиж. виявлено значне зменшення пігментації шкірних покривів, відсутність тремтіння в руках і тілі, пульс — 70 уд./хв, ритмічний, АТ 110/60 мм рт. ст. Контроль ТТГ — 8,619 мкОД/мл, Т4 вільн. — 10,1 нмоль/л, кортизол крові — 74,6 нг/мл, АКТГ — 880 пг/мл. Замісна глюкокортикоїдна терапія залишена без корекції, доза тіамазолу знижена до 15 мг (на 3 прийоми) з подальшим зниженням дози на 5 мг щодва тижні. Призначено контроль ТТГ, Т4 вільн. через 4 тиж. з наступним контрольним візитом до лікуючого ендокринолога.

Під час наступного візиту загальний стан пацієнтки задовіль-

ний, скарг не висловлює, частота пульсу — 78 уд./хв, ритмічний, АТ 110/60 мм рт. ст., контроль ТТГ — 5,012 мкОД/мл, Т4 вільн. — 11,8 нмоль/л (на тлі тіамазолу 10 мг/добу протягом останніх 2 тиж.). Пацієнтці рекомендована підтримуюча терапія тіамазолом 5 мг/добу протягом 2 міс., замісна глюкокортикоїдна терапія залишена без корекції. З цими рекомендаціями пацієнтка перебуває під наглядом ендокринолога Центру реконструктивної та відновної медицини по теперішній час.

Даний випадок цікавий поєднанням двох тяжких ендокринних патологій, які при декомпенсації однієї з них викликають різке ускладнення іншої. Крім того, відкритим залишається питання: тиреотоксикоз, який виник у пацієнтки — це супровідна патологія чи ускладнення тривало існуючого синдрому Нельсона? Або чи не є обидві ці патології наслідком однієї причини з великим часовим проміжком появи проявів? До того ж рідкісним виявилось поєднання синдрому Нельсона, структурним проявом якого є аденома гіпофіза, з синдромом

«порожнього турецького сідла».

Ключові слова: синдром Нельсона, феномен «порожнього турецького сідла», дифузний токсичний зоб, поєднання гіпокортицизму і гіпертиреозу, замісна терапія, клініко-лабораторна ремісія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічна ендокринологія: керівництво для лікарів / ред. Е. А. Холодова. Москва: МІА, 2011. 736 с. : іл.
2. Patel J., Eloy J. A., Liu J. K. Nelson's syndrome: a review of the clinical manifestations, pathophysiology, and treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2015 Feb. Vol. 38 (2). E14.
3. Long-term outcome after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease with focus on Nelson's syndrome / A. C. Cohen, D. C. Goldney, K. Danilowicz et al. *Arch Endocrinol Metab*. 2019. Vol. 63 (5). P. 470–477.
4. Паньків В. И. Синдром Нельсона. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 6 (54). С. 47–54.
5. Diagnosis of endocrine disease: Primary empty sella: a comprehensive review / S. Chiloiro, A. Giampietro, A. Bianchi et al. *Eur J Endocrinol*. 2017 Dec. Vol. 177 (6). R275–R285.

Надійшла до редакції 20.10.2020

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Я. В. Рожковський,
дата рецензії 23.10.2020

УДК 616.443+616.44+616.45

М. М. Перепелюк, О. В. Чехлова

ПОЄДНАННЯ СИНДРОМУ НЕЛЬСОНА І ФЕНОМЕНА «ПОРОЖНЬОГО ТУРЕЦЬКОГО СІДЛА» З ДИФУЗНИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Розглядається поєднання синдрому Нельсона і феномена «порожнього турецького сідла» з дифузним токсичним зобом. Гіперсекреція проіомеланокортину і меланостимулювального гормону була зумовлена або гіперфункцією в малому залишковому обсязі гіпофіза, або ектопічною секрецією. Гіпертиреоз був, напевно, супровідною патологією. Клінічний випадок демонструє поєднання симптомів гіпокортицизму і гіпертиреозу, які взаємно обтяжували стан пацієнтки. Замісна терапія недостатності кори надниркових залоз і пригнічення функції щитоподібної залози дозволила досягти клініко-лабораторної ремісії та регресу пігментації шкіри у досить короткі терміни.

Ключові слова: синдром Нельсона, феномен «порожнього турецького сідла», дифузний токсичний зоб, поєднання гіпокортицизму і гіпертиреозу, замісна терапія, клініко-лабораторна ремісія.

UDC 616.443+616.44+616.45

M. M. Perepeliuk, O. V. Tchekhlova

THE COMBINATION OF NELSON SYNDROME, EMPTY SELLA SYNDROME AND DIFFUSE TOXIC GOITER

We have considered the combination of Nelson's syndrome, empty sella syndrome and diffuse toxic goiter. Hypersecretion of proopiomelanocortin and melanocyte-stimulating hormone was caused by pituitary hyperactivity in a small amount of residual gland or by ectopic secretion. Hyperthyroidism was apparently co-morbidity. The clinical case illustrates a combination of symptoms of hypocortisolism and hyperthyroidism, both of the aggravate the patient's condition. Substitution therapy for adrenal insufficiency and thyroid function suppressing has allowed to achieve the clinical and laboratory remission and the regression of skin pigmentation in a rather short time.

Key words: Nelson syndrome, empty sella syndrome, diffuse toxic goiter, combination of hypocortisolism and hyperthyroidism, substitution therapy, clinical and laboratory remission.

УДК 616.126.3-002:616-089.15:616-08-07:616-06

М. В. Демиденко,
А. А. Демиденко,
С. А. Тихонова, *д-р мед. наук, професор*,
О. М. Тімаков

ВЕДЕННЯ КОМОРБІДНОГО ПАЦІЄНТА З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ ПРОТЕЗОВАНОГО КЛАПАНА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

*Одеський національний медичний університет,
Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка)
Одеського національного медичного університету*

Вступ

Інфекційний ендокардит (ІЕ) — інфекційне ураження нативного або протезованого клапана (ПК) серця, поверхні ендокарда або постійного серцевого пристрою [1]. Частота ІЕ значуще відрізняється в різних країнах і становить від 3 до 10 випадків на 100 тис. осіб на рік. За даними більшості епідеміологічних досліджень, на ІЕ хворіють частіше чоловіки, співвідношення чоловіків і жінок становить більш ніж 2 : 1 [2]. Захворюваність на ІЕ у різних областях України коливається від 0,22 до 2,6 % випадків на 100 тис. населення за рік [3]. Розповсюдженість ІЕ, за даними реєстрів США та Європи, неухильно зростає. Так, у США з 2000 по 2011 рр. розповсюдженість зростає з 11 до 15 випадків на 100 тис. населення [4], в Іспанії з 2003 по 2014 рр. — з 2,72 до 3,49 на 100 тис. населення за рік [5], в Італії рівень захворюваності на ІЕ становив 4,6 на 100 тис. населення за рік зі значним лінійним збільшенням захворюваності, а у віці після 65 років захворюваність становила 11,7 на 100 тис. населення за рік [6].

Особливу проблему становить ІЕ після хірургічної заміни клапана, що виникає у 1–6 % пацієнтів й асоціюється з високою захворюваністю та смертністю. Ризик є найбільшим протягом

перших 3 міс. після операції, залишається високим до 6-го місяця, а потім поступово спадає [7]. Смертність від ІЕ також залишається високою. У США між 1980 та 2014 рр. рівень смертності становив 2,4 на 100 тис. [8].

Метою роботи є обґрунтування найбільш відповідної тактики ведення коморбідного хворого літнього віку з ІЕ після протезування АК шляхом пошуку й аналізу інформаційних джерел у системах UpToDate, PubMed.

Основні проблемні питання ведення пацієнтів з інфекційним ендокардитом

Більше ніж половина випадків ІЕ в США та Європі трапляється у пацієнтів віком понад 60 років, а середній вік пацієнтів неухильно збільшується протягом останніх 40 років [9].

Основними питаннями безпеки ведення хворих старшої вікової групи з ІЕ, у тому числі ПК, є наявність множинної супровідної патології, що передбачає необхідність враховувати вибір і дозування антибіотиків при етіотропному лікуванні, складнощі підбору антикоагулянтної терапії (АКТ), визначення термінів та ризиків повторного хірургічного втручання.

В Американських (AATS, 2016) [11] та Європейських (ESC, 2015) [7] рекомендаціях висвітлена проблема виникнення гострої ниркової недостатності, однак практично не висвітлені питання ведення пацієнтів з ІЕ із супровідною хронічною хворобою нирок (ХХН). У пацієнтів з ІЕ та

ХХН рівень смертності вищий, ніж у хворих без ХХН, а передопераційно наявна ниркова дисфункція може сильно вплинути на прогноз у хворих на ІЕ. Водночас старший вік і супровідне ураження функції серця при ІЕ призводять до збільшення ризику ниркової дисфункції. Проте взаємозв'язок між ІЕ та прогресуванням дисфункції нирок остаточно не з'ясований [10]. Цікавим є той факт, що у пацієнтів з нирковою дисфункцією біологічні клапани кальцинуються швидше, ніж у пацієнтів зі збереженою функцією нирок [11].

Проведення АКТ не знижує ризик емболічних ускладнень у загальній популяції пацієнтів з ІЕ, тому для зменшення ризику тромбоемболічних ускладнень вона не показана [12]. Доведено, що АКТ збільшує ризик геморагічної конверсії ішемічного інсульту та крововиливу в мозок. Однак у хворих з показаннями до АКТ (фібриляція передсердь, механічний клапан, венозний тромбоемболізм) «команда ендокардиту» повинна вирішити питання про доцільність, режим призначення АКТ і способи контролю її безпеки (І, С) [11]. Європейські рекомендації [7] теж залишають право вибору та визначення доцільності АКТ за «командою ендокардиту». Накопичуються дані щодо використання гепарину у нестабільних хворих до вирішення питання про оперативне лікування або для зниження ризику взаємодії препаратів. Згідно з ААТS (2016), гепарин з обережністю можна використовувати у пацієнтів з діагностованим внутрішньочерепним крововиливом і відмінюють його лише пацієнтам з високим ризиком повторних кровотеч (І, В) [11]. Тим же часом більш ранні рекомендації ESC (2015) наполягають на відміні всіх антикоагулянтів при внутрішньочерепному крововиливі (І, С), хоча й рекомендують якнайшвидше їхнє повернення у пацієнтів з механічним протезом клапана (Іа, С) [7].

Тактика «ранньої хірургії» суттєво відрізняється в європейських і американських рекомендаціях. Настанови ESC (2015) розрізняють екстрену операцію (протягом 24 год), невідкладну операцію (протягом кількох днів) та елективну хірургічну операцію (після 1–2 тиж. антибіотикотерапії). Хірургічне втручання рекомендується у більшості випадків. Показанням до екстреної або невідкладної операції є серцева недостатність (СН), неконтрольована інфекція та високий ризик емболій (І, В). На противагу, рекомендації ААТS (2016) визначають ранню операцію як таку, що проводиться «під час первинної госпіталізації та до завершення повного курсу

антибіотиків». Після встановлення показань до хірургічного втручання воно має бути проведене протягом кількох днів (І, В), а раннє хірургічне втручання (ургентно або протягом 48 год) показано за наявності великих вегетацій або високого ризику емболії (Іа, В) [11]. Таким чином, очевидним є те, що після встановлення показань до втручання немає користі від затримки операції, особливо враховуючи, що ризик емболії є найвищим у перші дні антимікробної терапії [7; 11; 13].

Негативний прогноз у хворих з ІЕ ПК пов'язаний з численними факторами, такими як старший вік, цукровий діабет, внутрішньогоспітальні, стафілококові та грибові інфекції, ранній післяопераційний розвиток ІЕ ПК, СН, інсульт і внутрішньосерцевий абсцес. Ці пацієнти потребують більш інтенсивного лікування, яке зазвичай включає хірургічне втручання на додаток до антибіотикотерапії [14].

Клінічний випадок

Пацієнт М., 77 років, 21.11.2017 р. звернувся до Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету (ЦРВМ (УК) ОНМедУ) зі скаргами на стискаючий біль за грудниною при ходьбі до 20 м, задишку при мінімальному фізичному навантаженні, загальну слабкість, підвищену стомлюваність, епізоди субфебрильної температури ввечері протягом 2 тиж.

Анамнез хвороби. Захворів восени 2016 р., коли вперше підвищилася температура тіла вище 37 °С без видимої причини. Лікувався в стаціонарі, де була призначена антибіотикотерапія, яка саме — невідомо через відсутність медичної документації. Виписався після нормалізації температури. Діагноз при виписуванні та рекомендації невідомі через відсутність медичної документації. У квітні 2017 р. періодично почав відзначати підвищення температури тіла до фебрильних цифр. При ЕхоКГ у травні 2017 р. діагностований ІЕ з ураженням АК: комбінована аортальна вада серця з переважанням аортальної недостатності 3 ст. Був направлений кардіологом на консультацію до кардіохірурга. Пацієнт був направлений на хірургічне лікування до Інституту серця МОЗ України (м. Київ), де виконана операція (09.06.2017 р.) протезування АК біопротезом Sorin № 21. Післяопераційний період — без ускладнень. При плановій ЕхоКГ (01.11.2017 р.) на АК заереєстровано градієнт тиску (ΔP) 51 мм рт. ст. (максимальний), мінімальну регургітацію. При черезстравохідній ЕхоКГ даних щодо наявності

вегетаций на стулках протезованого АК не отримано.

Проте тижнем пізніше пацієнт почав відчувати загруднинний біль та задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, підвищену стомлюваність, підвищення температури тіла до 37–37,5 °С ввечері. При консультації за телефоном з лікарем-куратором пацієнт отримав рекомендації почати антибіотикотерапію, та з 08.11.2017 р. амбулаторно отримував спіраміцин 3 млн. од. по 1 табл. 3 р./день протягом 7 днів, а з 13.11.2017 р. — моксифлоксацин 400 мг по 1 табл. 1р./день та терапію аценокумаролом 0,5 мг 1 р./день. Незважаючи на призначену антибіотикотерапію, з 14.11.2017 р. температура тіла ввечері сягала 38–39 °С, відмічалось зниження АТ (100/60 мм рт. ст.). Амбулаторно виконана трансторакальна ЕхоКГ (16.11.2017 р.) та виявлено наростання дисфункції протеза АК (ΔP до 80 мм рт. ст.). Госпіталізований (21.11.2017 р.) до відділення терапії ЦРВМ (УК) ОНМедУ. При повторній трансторакальній ЕхоКГ (22.11.2017 р.) виявлена картина ІЕ з комбінованим ураженням протеза АК з переважанням стенозу (на протезі АК $\Delta P=213$ мм рт. ст.); легенева гіпертензія (ЛГ) 2 ст.

Анамнез життя. Тривалий час страждає на гіпертонічну хворобу, вузловий зуб (стан еутиреозу). У 2012 р. — рак передміхурової залози з трансуретральною резекцією передміхурової залози, хіміотерапія не проводилася. 2017 р. — стенозуючий коронаросклероз (75 % стеноз огинальної гілки лівої коронарної артерії ОГ ЛКА), 60 % стеноз передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА). 2017 р. — виразка стравоходу, ускладнена кровотечею, постгеморагічна анемія легкого ступеня: підвищення рівня креатиніну (130 мкмоль/л), анемія легкого ступеня (Hb 114 г/л).

Лабораторні обстеження: загальний аналіз крові (21.11.2017 р.): лейкоцитоз (14,9 Г/л), без зсуву в лейкоцитарній формулі; залізодефіцитна анемія 2 ст. (Ер. 3,03 Т/л, Hb 89 г/л, залізо сироватки 2,4 мкмоль/л), ШОЕ 120 мм/год; біохімічний аналіз крові: креатинін 133 мкмоль/л, підвищення рівнів неспецифічних маркерів запалення (СРБ 18,0 мг/дл, серомукоїди 15,2 од.), імунологічні порушення (ревматоїдний фактор — 18,86 IU/мл); аналіз крові на стерильність (22.11.2017 р.): негативний результат.

Інструментальні обстеження: черезстравохідну ЕхоКГ не проводили, оскільки дана процедура недоступна в медичному закладі. Для виявлення абсцесів, псевдоаневризм, перивальвулярного розповсюдження інфекції та асимптомних емболій була виконана комп'ютерна ангіографія

(22.11.2017 р.): інфаркт селезінки, підозра на тромб лівого шлуночка.

Діагноз. Враховуючи наявність 1 великого (нова неспроможність протеза АК) та 3 малих критеріїв: гарячка, емболія (інфаркт селезінки), імунологічні порушення (підвищення рівня РФ), згідно з рекомендаціями ESC (2015) [8], було встановлено діагноз:

1. *Основний:* Ранній рецидив ІЕ з ураженням протезованого (біопротез Sorin № 21, 09.06.2017 р.) АК і розвитком дисфункції протеза АК ($\Delta P=213$ мм рт. ст.).

2. *Ускладнення основного:* СН II Б ст. зі збереженою ФВ ЛШ (61 %). Тромб у порожнині ЛШ (КТ-ангіографія 22.11.2017 р.). Інфаркт селезінки.

3. *Супровідні захворювання:*

3.1. ІХС: стабільна стенокардія напруження III–IV ФК. Стенозуючий коронарний атеросклероз (КВГ, 2017 р.).

3.2. Гіпертонічна хвороба II ст., 1 ст., ризик 4.

3.3. Недостатність МК 1 ст., ТК 1 ст. ЛГ 2 ст.

3.4. Гастроєзофагальна рефлюксова хвороба, ерозивно-виразковий езофагіт, ремісія. Фіксована грижа стравохідного отвору діафрагми. Атрофічний гастрит. Хронічна залізодефіцитна анемія середньої тяжкості.

3.5. ХХН 3б ст. (СКД-ЕРІ=44 мл/хв): хронічний пієлонефрит.

3.6. Вузловий зуб, еутиреоз.

Вибір і тактика лікування. Згідно з рекомендаціями ESC (2015) [7], для емпіричного лікування раннього ІЕ ПК слід використовувати комбінацію ванкоміцину з гентаміцином з подальшим призначенням рифампіцину на 3-тю–5-ту добу від початку антибіотикотерапії. Проте супровідна ХХН 3б ст. у пацієнта унеможливує призначення гентаміцину з огляду на виражену нефротоксичність препарату. Тому пацієнту був призначений ванкоміцин 1 % — 100,0 мл в/в краплинно 2 р./добу, продовжено терапію моксифлоксацином 400 мг 1 р./день. У зв'язку з недосягненням цільового МНВ та наявністю тромбу в порожнині ЛШ була припинена терапія аценокумаролом (23.11.2017 р.) і призначена безперервна в/в інфузія гепарину 1000 Од/год.

Оцінка прогнозу. У пацієнта наявний перелік предикторів негативного прогнозу, а саме: старечий вік (77 років), ІЕ ПК з розвитком прогресуючої тяжкої дисфункції, ХХН 3б ст., прогресування СН, ЛГ 2 ст., емболічні ускладнення (інфаркт селезінки), що визначають показання до невідкладного оперативного втручання [7]. У зв'язку з цим пацієнт був направлений (24.11.2017 р.) до кардіохірургічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні для проведення репро-

тезування АК, де в межах передопераційного обстеження (25.11.2017 р.) було проведено КТ головного мозку та діагностовано гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом без неврологічного дефіциту.

Виконана (01.12.2017 р.) операція репротезування АК механічним протезом SJM № 21 в умовах штучного кровообігу. Післяопераційний період ускладнився розвитком ексудативного плевриту з показаннями до проведення плевральної пункції.

Для реабілітації пацієнт госпіталізований (11.12.2017 р.) до ЦРВМ (УК) ОНМедУ. При госпіталізації виявлені: помірна анемія (Ер. 3,13 Г/л; Нв 97 г/л, залізо сироватки 11,9 мкмоль/л), гіперкреатиніємія (157 ммоль/л), мінімальна активність запалення (ШОЕ — 63 мм/год, СРБ — 3,8 мг/дл, серомукоїди — 5,6 од.); при ЕхоКС (12.12.2017 р.) градієнт на протезі АК 23 мм рт. ст., збільшення правих відділів серця, ЛГ 1 ст.

Продовжено терапію ванкоміцином 0,5 % — 100,0 мл в/в краплинно 2 р./день, амікацин 0,5 % — 100,0 мл 1 р./день (дозу зменшено через ХХН), флуконазол 50 мг 1 р./день, еноксапарин 0,4 мл п/ш 1 р./день, варфарин 5 мг ввечері, після досягнення цільового МНВ (20.12.2017 р.) еноксапарин відмінений. У ході лікування прогресувала ХХН за даними динаміки змін креатиніну плазми крові (з 157 до 225 мкмоль/л на момент виписування), що потребувало корекції дози ванкоміцину (0,3 % — 100,0 мл в/в краплинно 2 р./день). Спостерігалася лабільність МНВ (1,23; 1,46; 1,92; 4,78; 6,41), що визначило корекцію дози варфарину (з 6,25 мг до 2,5 мг 1 р./день).

При виписуванні (27.12.2017 р.) рекомендовані варфарин 2,5 мг 1 р./день; біцилін — 5 в/м 1 раз на місяць, тривало; еплеренон 25 мг 1 р./день, тораемід 10 мг 1 р./день, лактулоза 30 мл 1 р./день, метопролол 12,5 мг 2 р./день, пантопразол 20 мг 1 р./день, розувастатин 20 мг 1 р./день, сорбіфер-дурулес 1 таб. 2 р./день.

У зв'язку з появою крові в калі (29.12.2017 р.) пацієнт звернувся до проктолога, діагностовано кровотечу з гемороїдальних вузлів, амбулаторно проведена операція лігування гемороїдальних вузлів. Але у зв'язку з посиленням загальної слабкості та стомлюваності вже 03.01.2018 р. пацієнт був госпіталізований до відділення терапії ЦРВМ (УК) ОНМедУ. Виявлені анемія (Нв 64,9 г/л, Ер. 2,34 Т/л, залізо сироватки 9,0 мкмоль/л), гіперкреатиніємія (183 мкмоль/л). Внесено корекцію в терапію:

1) зменшення дози варфарину до 1,25 мг через день зі щоденним контролем МНВ (3,54; 1,88; 1,64; 2,07; 1,9);

2) переливання еритроцитарної маси (600 мл), свіжозамороженої плазми (300 мл); епоетин бета 2000 од. через день п/ш. На тлі покращання стану (Нв 87 г/л, Ер. 2,93 Т/л) пацієнта виписано (09.01.2018 р.).

При подальшому спостереженні за пацієнтом стало відомо, що в липні 2018 р. у нього був діагностований рак селезінкового кута ободової кишки T4NxMoC2 G2 ст. III, клін. гр. II, виконано операцію (09.08.2018 р.) лівосторонньої геміколонектомії.

Висновки

Розповсюдженість ІЕ неухильно зростає. Більш ніж половину випадків ІЕ в США і Європі становить ІЕ у пацієнтів віком понад 60 років, а середній вік пацієнтів неухильно збільшується протягом останніх 40 років. Особливою проблемою є ІЕ після хірургічної заміни клапана, що виникає у 1–6 % пацієнтів і асоціюється з високою смертністю.

Похилий вік і супровідна патологія, насамперед, серцево-судинна з ураженням функції серця, при ІЕ призводять до збільшення ризику розвитку та прогресування ниркової дисфункції. Цей аспект слід враховувати при виборі антибіотиків та їхньому дозуванні. У даному клінічному випадку лікування коморбідного пацієнта старечого віку з ІЕ ПК через негативний результат аналізу на стерильність крові визначило вибір емпіричної антибіотикотерапії відповідно до рекомендацій, але з виключенням гентаміцину та зменшенням дози ванкоміцину, що й дозволило успішно завершити рекомендовану 28-денну терапію цим препаратом.

Другою особливістю перебігу захворювання у даного пацієнта був позитивний онкологічний анамнез, що, найімовірніше, зумовило як розвиток ІЕ, так і схильність до тромбоутворення (тромб у лівому шлуночку, інфаркт селезінки). Останнє визначає обов'язкове призначення антикоагулянтів. Проте АКТ супроводжується значними ризиками, особливо у пацієнтів з анамнезом кровотеч і супровідною патологією (ХХН, геморої, новоутворення). Виникнення кровотечі сприяє прогресуванню ХХН, а остання призводить до лабільності концентрації варфарину, що й зафіксовано у даному клінічному випадку. У таких пацієнтів потрібні пильний контроль і своєчасне реагування на зміни параметрів коагуляції.

При веденні пацієнта з ПК серця слід оцінювати фактори, що асоціюються з негативним прогнозом, якими у даного пацієнта були: старечий вік (77 років), ранній ІЕ протеза клапана, СН, позитивний онкоанамнез. Таким пацієнтам

показане раннє хірургічне втручання [7; 10–11]. Хірургічне лікування розглядається як кращий варіант за наявності тяжкої дисфункції ПК, прогресування СН, абсцесу або персистоючої гарячки. В описаному випадку у пацієнта вдалося стабілізувати стан саме завдяки ранньому оперативному втручанню.

Коморбідні пацієнти з ІЕ протеза клапана для оптимізації лікування потребують створення команди спеціалістів. Як показав наш досвід, в епоху телемедицини навіть відсутність кардіохірурга в клініці не є перешкодою для проведення консультацій та формування спільних рішень на користь хворого.

Ключові слова: інфекційний ендокардит, протез клапана серця, лікування, коморбідність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Thomas J. Cahill, Bernard D. Prendergast. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016. Vol. 387 (10021). P. 882–893.
2. Багрий А. Э., Багрий Е. А., Гайдуков В. О. Инфекционный эндокардит / под ред. А. И. Дядька. Донецк: Заплавский А. Ю., 2015. 167 с.
3. Руденко А. В., Крикунов А. А. Современные тенденции в эпидемиологии инфекционного эндокардита, этиология и патогенез. *Серце і судини*. 2003. № 1. С. 107–113.
4. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011 / S. Pant, N. J. Patel, A. Deshmukh et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 65 (19). P. 2070–2076.
5. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014) / C. Olmos, I. Vilacosta, C. Fernández-Pérez et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70 (22). P. 2795–2804.
6. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study / A. Cres-

ti, M. Chiavarelli, M. Scalese et al. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2017. Vol. 7 (1). P. 27–35.

7. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Habib, P. Lancellotti, M. J. Antunes et al. *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36 (44). P. 3075–3128.

8. Trends and Patterns of Geographic Variation in Cardiovascular Mortality Among US Counties, 1980–2014 / G. A. Roth, L. Dwyer-Lindgren, A. Bertozzi-Villa et al. *JAMA*. 2017. Vol. 317 (19). P. 1976–1992.

9. Changes in Clinical Profile, Epidemiology and Prognosis of Left-sided Native-valve Infective Endocarditis Without Predisposing Heart Conditions / F. J. Castillo, M. Anguita, J. C. Castillo et al. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015. Vol. 68 (5). P. 445–448.

10. Risk factors and short-term prognosis of preoperative renal insufficiency in infective endocarditis / Y. Liu, H. Zhang, Y. Liu et al. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10 (6). P. 3679–3688.

11. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary / G. B. Pettersson, B. Gösta, Joseph S. Coselli et al. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016. Vol. 153 (6). P. 1241–1258.

12. Thomas L. Ortel, William H. Gaasch. Antithrombotic therapy in patients with infective endocarditis [електронний ресурс]. *UpToDate*. Sep 26, 2019. URL: <https://www.uptodate.com/contents/antithrombotic-therapy-in-patients-with-infective-endocarditis>

13. Challenges in Infective Endocarditis / Thomas J. Cahill, Larry M. Baddour, Gilbert Habib et al. *JACC*. 2017. Vol. 69 (3). P. 325–344.

14. Prosthetic valve endocarditis. A trouble or a challenge? / B. Ivanovic, D. Trifunovic, S. Matic et al. *Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 73 (2). P. 126–133.

Надійшла до редакції 28.09.2020

Рецензенти д-р мед. наук, доц. Л. Н. Єфременкова, дата рецензії 30.09.2020

UDK 616.126.3-002:616-089.15:616-08-07:616-06
М. В. Демиденко, А. А. Демиденко, С. А. Тихонова, О. М. Тімаков

ВЕДЕННЯ КОМОРБІДНОГО ПАЦІЄНТА З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ ПРОТЕЗОВАНОГО КЛАПАНА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Інфекційний ендокардит (ІЕ) — інфекційне ураження нативного або протезованого клапана серця, поверхні ендокарда або постійного серцевого пристрою. Відомий вплив коморбідної патології на прогноз і тактику ведення пацієнта з ІЕ, особливо це стосується супровідної ниркової дисфункції та онкопатології. Ці питання недостатньо висвітлені у чинних рекомендаціях ведення пацієнтів з ІЕ, особливо це стосується призначення антикоагулянтної терапії, доцільності та термінів хірургічного втручання. Метою роботи стало обґрунтування найбільш відповідної тактики ведення коморбідного хворого літнього віку з ІЕ після протезування аортального клапана шляхом пошуку й аналізу інформаційних джерел у системах UpToDate, PubMed. Наведено клінічний випадок ІЕ протезованого клапана у пацієнта старечого віку з множинною коморбідною патологією. Обґрунтовано вибір тактики лікування з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнта.

Ключові слова: інфекційний ендокардит, протез клапана серця, лікування, коморбідність.

UDC 616.126.3-002:616-089.15:616-08-07:616-06
M. V. Demydenko, A. A. Demydenko, S. A. Tykhonova, O. M. Timakov

THE MANAGEMENT OF THE PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS OF PROSTHETIC HEART VALVE: REVIEW AND CLINICAL CASE REPORT

Infective endocarditis (IE) is defined as an infection of a native or prosthetic heart valve, myocardial surface, or of indwelling cardiac device. The influence of co-morbidities on prognosis for the management of IE patients is well-known, especially associated with renal dysfunction and oncology. These points are under-represented in current guidelines for the management of patients with IE, particularly regarding the prescribing of anticoagulation therapy, the relevance and timing of surgery. The aim is to search and to justify the most appropriate management for comorbid elderly patient with prosthetic valve endocarditis after surgical aortic valve replacement by systematical review of the literature using UpToDate, PubMed databases. We present the clinical case report of prosthetic valve IE in an elderly patient with multiple comorbidity. The management was substantiated basing on the individual characteristics of the patient.

Key words: infective endocarditis, prosthetic heart valve, treatment, comorbidity.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ТОКСИЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ ЗМІШАНОГО ГЕНЕЗУ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Відповідно до міжнародної статистичної класифікації хвороб 10-го перегляду, кардіоміопатії (КМП) розділяють за типом ремодулювання серця на дилатаційні, гіпертрофічні — обструктивна форма (гіпертрофічний субаортальний стеноз) та необструктивна, рестриктивні (ендоміокардіальна (еозинофільна) хвороба, ендоміокардіальний фіброеластоз, інша рестриктивна кардіоміопатія). Також виділяють алкогольну і кардіоміопатію, індуковану впливом лікарських препаратів та інших зовнішніх факторів, інші та не уточнені КМП. Кардіоміопатії як група серцево-судинних захворювань (ССЗ), що спричиняють розвиток і прогресування серцевої недостатності (СН), — це найменш висвітлена в літературі проблема сучасної кардіології.

Метою даної роботи є демонстрація клінічного випадку з динамічним моніторингом стану пацієнта з токсичною КМП змішаного генезу в поєднанні з токсичним гепатитом і прогресуючою нирковою дисфункцією на тлі патогенетично обґрунтованої терапії.

Матеріали та методи дослідження

Для моніторингу динаміки стану пацієнта використовували дані медичних карт (амбулаторних, стаціонарних), консультативні висновки суміжних спеціалістів, періодичні огляди та результати лабораторно-інструментальних досліджень за період з 2017 по 2020 рр.

Клінічний випадок

Пацієнт У., 68 років, скаржить на інспіраторну задишку при мінімальному (самообслуговування) фізичному навантаженні (ФН), збільшення об'єму живота, набряки обличчя, нижніх кінцівок, рук, неритмічне, прискорене серцебиття, дискомфорт у ділянці серця та важкість у правому підребер'ї.

Анамнез хвороби. Вперше погіршення стану відмітив у 2015 р., коли на тлі хронічного зловживання алкоголем виникли задишка при се-

редньому ФН та набряки нижніх кінцівок. За медичною допомогою не звертався. Наступне погіршення самопочуття відзначив у 2017 р., коли почали значно прогресувати вищенаведені симптоми та виникло відчуття неритмічного, прискореного серцебиття, періодичне підвищення АТ до 150/90 мм рт. ст. Звернувся до кардіолога в поліклініку. При огляді виявлені ознаки двостороннього гідротораксу, гепатомегалія й асцит. На ЕКГ (24.11.2017 р.): синусовий нерегулярний ритм, часта шлуночкова екстрасистолія, ЧСС 89 уд./хв, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). При ехокардіографічному (ЕхоКГ) дослідженні (24.11.2017 р.) визначено дилатацію всіх порожнин серця, ознаки атеросклерозу аорти, діастолічну дисфункцію ЛШ 2-го типу, вторинну легенеvu гіпертензію (ЛГ) 1 ст., виражене зниження фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ) до 21 %. Був установлений діагноз: ішемічна хвороба серця (ІХС); КМП змішаного генезу (ішемічного та токсичного); шлуночкова екстрасистолія 2-го класу за Lown; гіпертонічна хвороба (ГХ) III стадії, 1-го ступеня, ризик 4; СН ІІБ стадії зі зниженою ФВ ЛШ, NYHA IV ФК. На фоні відмови від алкоголю та призначеної амбулаторно терапії (торасемід 20 мг/добу вранці, спіронолактон 100 мг/добу в обід з поступовим (щотижня) зменшенням дози до 25 мг; карведилол 3,125 мг 2 рази/день (р/д) з титрацією дози до 25 мг 2 р/д; раміприл 10 мг/добу; триметазидин MR 2 р/д) визначалася суттєва позитивна динаміка: регрес набрякового синдрому, збільшення толерантності до ФН до II ФК за NYHA через зменшення задишки.

Протягом 2018 р. на тлі корекції дієти (обмеження солі, виключення вживання спиртних напоїв) та продовження вищенаведеної терапії стан пацієнта суттєво поліпшився, збільшилася толерантність до ФН (підйом сходами на 5-й поверх, ходьба до 1 км). Проте зберігалася збільшення розмірів лівого передсердя (4,7×6,4 см) за даними ЕхоКГ (29.05.2018 р.) та зниження ФВ ЛШ 25–28 % (за Сімпсоном).

Наступне погіршення стану пацієнт відмітив наприкінці жовтня 2019 р. і був направлений сімейним лікарем на стаціонарне лікування. Пацієнт надійшов (01.11.2019 р.) до відділення внут-

рішних хвороб Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ зі скаргами на виражену інспіраторну задишку при мінімальному ФН, яка посилювалася в положенні лежачи, набряки усього тіла, особливо в ділянці живота, відчуття неритмічного та прискореного серцебиття. Погіршення стану, на думку пацієнта, виникло після контакту з фарбами і розчинником для фарб (уайт-спірит) протягом 5 год (23.10.2020 р.). Того ж дня ввечері виникли головний біль, нудота, загальна слабкість, вранці наступного дня з'явилися набряки.

З анамнезу життя відомо, що пацієнт зловживав алкоголем (понад 3 дози на добу) протягом кількох років, але на момент курації алкоголь не вживає більше місяця. На момент курації не палить більше 5 років, але стаж паління сягав 20 років.

При об'єктивному огляді виявлено асцит, двосторонній гідроторакс, виражені набряки нижніх кінцівок, аускультативно фібриляція передсердь (ФП), тахісистолічний варіант з ЧСС до 140/хв. На ЕКГ (01.11.2019 р.) зафіксовано тріпотіння передсердь, типова форма 4 : 1, частота шлуночкових скорочень 72 за хв, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, підозра на рубцеві зміни в передній стінці ЛШ. При ЕхоКГ (01.11.2019 р.) виявлено знижену ФВ ЛШ (22–23 % за методом Тейхольца); розширення всіх порожнин серця; ознаки атеросклерозу аорти; ексцентрична гіпертрофія міокарда ЛШ, фіброз і недостатність аортального (АК) і мітрального (МК) клапанів 1–2 ст., недостатність трикуспідального клапана (ТК) 2 ст.; ЛГ 2 ст.; дифузний гіпокінез стінок й акінез міжшлуночкової перегородки (МШП).

При лабораторному обстеженні виявлені зміни в біохімічних показниках крові (табл. 1): гіперглікемія, гіперкреатинінемія та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (23 мл/хв/1,73 м²), зміни печінкових проб (гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, синдром цитолізу). Також визначалося підвищення калію плазми, сечової кислоти, альфа-амілази та загальної фракції креатинфосфокінази (КФК), маркер ушкодження міокарда — тропонін — був негативним. Визначено підвищення неспецифічного маркера запалення С-реактивного білка (19,6 мг/мл).

При комп'ютерній томографії легень та органів черевної порожнини виявлено асцит, правобічний гідроторакс, жировий гепатоз і жирову дистрофію підшлункової залози.

Наявність вираженої дисфункції нирок не дозволила провести коронарну ангіографію для уточнення анатомії коронарних судин та діагнозу ІХС.

На основі анамнезу, результатів клінічного спостереження та даних лабораторно-інструментального обстеження був визначений клінічний діагноз (04.11.2020 р.).

1. Діагноз основного захворювання:

1.1. КМП дилатаційна, змішаного генезу — токсична на тлі анілінової інтоксикації, аліментарна (алкогольна). Персистуюча форма фібриляції — тріпотіння передсердь, нормосистолічний варіант. CHA₂DS₂VASc = 4 бали. HAS-BLED = 4 бали.

1.2. Токсична хвороба печінки з гострим (на тлі анілінової інтоксикації) гепатитом і синдромом холестазу.

2. Ускладнення основного захворювання:

2.1. СН ІІБ зі зниженою ФВ ЛШ (23–25 %), NYHA III ФК. Асцит, малий правобічний гідроторакс.

2.2. Хронічна хвороба нирок 2-ї стадії (ШКФ за СКД-ЕРІ = 67 мл/хв/1,73 м²).

3. Супутні захворювання:

3.1. Цукровий діабет, 2-й тип, вперше діагностований, тяжкий перебіг (інсулінозалежний).

3.2. Гіпертонічна хвороба III ст., 1-го ступеня, ризик 4.

3.3. Атеросклероз аорти. Фіброз АК, МК. Недостатність МК 1–2 ст., ТК 1 ст., ЛГ 2 ст.

Рішенням консилиуму (ендокринолог, кардіолог, хірург) пацієнту призначена патогенетична терапія (з 01.11.2019 по 13.11.2020 рр.). З метою дезінтоксикації призначено: внутрішньовенно (в/в), краплинно — реосорбілакт 200,0 мл, 1 р/д, сорбілакт 200,0 мл 1 р/д, № 5; ксилат 200,0 мл 1 р/д, № 2. Перорально (п/о) призначені питна вода РеО — 2 перші дні, дуфалак 30 мл/добу, хофітол 6 табл./добу. Для гепатопротекції [1; 2] в/в гептрал 800 мг/добу, № 12, гепа-мерц 10,0 мг (5 г) 1 р/д,

Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників пацієнта У., 68 років, при госпіталізації в листопаді 2019 року

Показник	Дата			
	1	4	8	11
Глюкоза, ммоль/л	16,77	8,82	22,22	16,02
Креатинін, мкмоль/л	181	195	125	100
Сечовина, ммоль/л	28,1	20,8	22,22	18,06
Сечова кислота, мкмоль/л	—	988	823	414
Білірубін загальний/прямий, мкмоль/л	71,7/46,3	71,5/46,2	47,8	45,6/22,5
АлАТ, ОД/л	221	374	156	80
ГГТ, ОД/л	79	115	193	204
ЛФ, ОД/л	—	52	67	76
Альфа-амілаза, ОД/л	45,8	—	—	201,6
КФК, ОД/л	212	292	—	82
КФК-МВ, ОД/л	43	—	37	26
Калій, ммоль/л	5,53	—	3,61	4,07

Примітка. АлАТ — аланінамінотрансфераза; ГГТ — гамма-глутаматтранспептидаза; ЛФ — лужна фосфатаза.

№ 12; антарес (морфолінієва соль тіазотної кислоти, 50 мг/мл ампула) 4,0 мл/добу, № 12. Для контролю глікемії використовували фармасулін ННР 28 (26) Од. вранці та 22 Од. ввечері підшкірно (п/ш) з корекцією дози відповідно до показників глікемічного профілю.

Враховуючи порушення функції нирок (ШКФ 23 мл/хв/1,73 м²), були внесені корекції в терапію СН: відміна спіронолактону, збільшення доз петльових діуретиків (в/в: торасемід 40 мг/добу, фуросемід 40 мг/добу).

Для зменшення ризику кардіоеMBOLІЧНИХ ускладнень ФП призначений еноксапарин (фленокс) 0,4 мл/добу, п/ш, а для зменшення ризику кровотечі — пантапрозол 40 мг/добу, в/в.

Враховуючи токсичне ураження міокарда та суттєве зниження ФВ ЛШ, призначені неотон 1000 мг/добу в/в, № 5, корвітин 0,5 г/добу, № 10.

Проте покращання об'єктивного статусу та лабораторних показників досягти не вдалося. У зв'язку з цим був призначений преднізолон у дозі 60 мг/добу в/в на 5 днів, з подальшим п/о прийомом і зменшенням дози. Далі був перехід на п/о прийом метилпреднізолону (Медрол) 2 мг/добу. Обґрунтуванням терапії кортикостероїдами (КС) стали відомі геномні та негеномні ефекти цих препаратів [3]. Геномні ефекти КС реалізуються вже у дозах 2,5 мг у преднізолоновому еквіваленті через зв'язок із внутрішньоклітинними цитозольними α -рецепторами (GR α). Таким шляхом КС опосередкують експресію генів синтезу протизапальних факторів. Також КС стимулюють продукцію ліпокортину, який блокує фосфоліпазу А2. У результаті блокується деградація фосфоліпідів з утворенням арахідонової кислоти та, як результат, порушується синтез прозапальних лейкотрієнів і простагландинів. Негеномні ефекти КС у високих дозах пояснюються безпосередньою взаємодією їхніх молекул із стероїд-селективними мембранними рецепторами, що призводить до стабілізації клітинних мембран, зниження проникності ендотелію капілярів, захисту клітин від впливу цитокінів; пригніченням міграції лейкоцитів у вогнище запалення. Найбільш виражені негеномні ефекти притаманні дексаметазону та метилпреднізолону, які реалізуються, починаючи з дози 60 мг у преднізолоновому еквіваленті [4–6].

На фоні терапії преднізолоном стан пацієнта прогресивно покращувався. Визначалося збільшення добового діурезу з 450 мл до 4,0 л, регресував набряковий синдром, суттєво зменшилася задишка, покращилися лабораторні показники (див. табл. 1). Також визначений приріст ШКФ до 67 мл/хв/1,73 м². На ЕКГ зберігалася нормосистолічна ФП. Не визначено суттєвої динаміки в параметрах ЕхоКГ (12.11.2019 р.).

Пацієнта було виписано (13.11.2019 р.) для продовження лікування в амбулаторних умовах з корекцією антикоагулянтної терапії (риварок-

сабан 20 мг/день під час їди) та терапії СН (сакубітрил/валсартан, Юперіо, Новартіс Фарма) 50 мг 2 р/д).

Через 3 міс. при плановому обстеженні на тлі регулярної терапії периферичних набряків немає, зберігається помірний асцит і ФП. При ЕхоКГ (13.02.2020 р.) визначено прогресування недостатності МК до 2 ст., ТК до 2–3 ст.; зберігаються ЛГ 2 ст. та дифузний гіпокінез стінок ЛШ; ФВ ЛШ 25 % (за Сімпсоном).

Результати дослідження та їх обговорення

Основним механізмом формування СН у пацієнта, на нашу думку, було хронічне (зложивання алкоголем) та гостре (анілінова фарба) токсичне ушкодження міокарда. Однією з ранніх ознак розвитку алкогольної КМП є дилатація ЛШ зі зменшенням товщини МШП.

Серед причин розвитку ниркової дисфункції у пацієнта був кардіоренальний синдром (КРС), патологічний стан, який розвивається внаслідок гострої або хронічної дисфункції серця або нирок з подальшою гострою або хронічною дисфункцією іншого органа. Це не просто взаємне обтяження, а синдром, при якому різні вихідні фактори патогенезу призводять до активації багато в чому загальних механізмів прогресії захворювання. У пацієнта різке зниження серцевої функції (ФВ ЛШ 22 %) внаслідок розвитку токсичної (анілінової) КМП призвело до гострої декомпенсації СН [7–9], що, у свою чергу, спричинила ушкодження нирок, проявами якого у пацієнта були олігоурія, гіперкреатиніємія, зниження ШКФ.

Гемодинамічні механізми розвитку КРС при СН включають зниження серцевого викиду, венозну конгестію та підвищення центрального венозного тиску, наслідком чого є зниження фільтраційного тиску та ШКФ [10]. Нирковий венозний застій може призводити до гіпоксії інтерстицію, розвитку запалення й ушкодження нефронів, погіршення функції нирок, розвитку протеїнурії та каналцевої дисфункції [11].

Нейроендокринними механізмами, які беруть участь у розвитку КРС при СН, є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової, симпатoadреналової систем, надлишкова продукція ендотеліну, вазопресину тощо [12]. Вазоконстрикція, як наслідок їхньої патологічної активності, призводить до збільшення постнавантаження на серце, що сприяє подальшому погіршенню функції міокарда. Також активація нейрогуморальних систем призводить до драматичного збільшення ризику раптової серцевої смерті (РСС) у пацієнтів з токсичною дилатаційною КМП [13] та уповільнення відновлення функції міокарда ЛШ.

Вищевикладене стало обґрунтуванням призначення пацієнту препарату сакубітрил/валсартан (Юперіо, Новартіс Фарма). У мультинаціо-

нальному, рандомізованому, подвійному сліпо-му дослідженні PARADIGM-HF за участі 8442 пацієнтів порівнювали ефективність та безпеку Юперію й еналаприлу у дорослих пацієнтів з хронічною СН II–IV класу (NYHA) і зниженою ФВ ЛШ ($\leq 35\%$). Юперію, або еналаприл додавали до інших препаратів, що призначаються при СН. Первинною кінцевою точкою була смерть унаслідок ССЗ або госпіталізація у зв'язку із СН. Юперію в порівнянні з еналаприлом статистично достовірно знижував відносний ризик летального наслідку через ССЗ або ризик госпіталізації через СН на 20%.

Ефект відзначався на ранніх етапах застосування препарату і зберігався протягом усього періоду дослідження. Розвитку ефекту сприяли обидва діючі компоненти Юперію. Частота випадків РСС, які становили 45% усіх летальних наслідків через ССЗ, у групі Юперію знизилася на 20% порівняно з групою еналаприлу ($p=0,0082$). Частота випадків розвитку недостатності скоротливої функції серця, яка була причиною летального наслідку у 26% випадків через ССЗ, у групі досліджуваного препарату знизилася на 21% порівняно з таким показником у групі еналаприлу ($p=0,0338$). Зниження цього ризику стабільно спостерігалось в підгрупах за статтю, віком, расою, місцем проживання, класом NYHA (II/III), ФВ, нирковою функцією, наявністю в анамнезі діабету або гіпертензії, терапією СН і ФП. Зниження відносного ризику загальної смертності становило 16% порівняно з еналаприлом [14].

Ключові слова: токсичні кардіоміопатії, прогноз, лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2019 surveillance of alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications NICE guideline CG100 [Електронний ресурс] / National Institute for Health and Care Excellence (UK) / UpToDate. 2019. Jan 23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550469>.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury [Електронний ресурс]. *J. Hepatology*. 2019. URL: <https://easl.eu/publication/cpg-drug-induced-liver-injury>.

3. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids / N. M. Todosenko, Yu. A. Koroleva et al. *Genes and Cells*. 2017. № 12 (1). P. 27–33.

4. Björnsson E. S. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Archives of Toxicology*. 2015. Vol. 89 (3). P. 327–334.

5. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians) / V. T. Ivashkin, A. Y. Baranovsky, K. L. Raikhelson et al. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019. № 29 (1). P. 85–115. (In Russian).

6. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury / Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. *Hepatology International journal*. 2017. № 11. P. 221–241.

7. Lüscher T. F. Novel insights into rare cardiomyopathies: arrhythmogenic cardiomyopathy, non-compaction, and transthyretin amyloidosis. *Europ. Heart J*. 2020. Vol. 41 (14). P. 1375–1378.

8. Association of Alcohol Consumption With Selected Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. P. Ronksley, E. S. Brien, J. B. Turner et al. *BMJ*. 2011, Feb 22. P. 342.

9. Acute and Chronic Heart Failure Guidelines [електронний ресурс] / ESC Clinical Practice Guidelines, 2016. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.

10. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms / J. Nunez, G. Minana, E. Santas et al. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2015. № 68 (5). P. 426–435.

11. Medvedeva E. A., Shilyaeva N. V. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. *Russian Journal of Cardiology*. 2017. № 141 (1). P. 136–141. [In Russian].

12. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure / S. E. Piper, R. A. Sherwood, G. F. Amin-Youssef et al. *Intern. J. Cardiology*. 2015. Vol. 178. P. 284–291.

13. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence / J. Carracedo, M. Alique, C. Vida et al. [Електронний ресурс]. *Frontiers Cell and Developmental Biology*. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266265>.

14. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. / P. L. Myhre, M. Vaduganathan, B. Claggett et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019. Vol. 73. P. 1264–1272.

Надійшла до редакції 15.10.2020

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. І. Величко,
дата рецензії 18.10.2020

УДК 616-001/-009:616-03[615.9]

Т. М. Курчик, С. А. Тихонова
ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ТОКСИЧНОЮ КАРДІО-
МІОПАТІЄЮ ЗМІШАНОГО ГЕНЕЗУ

Кардіоміопатії (КМП) як група серцево-судинних захворювань, що спричиняють розвиток і прогресування серцевої недостатності, — це найменш висвітлена в літературі проблема сучасної кардіології.

Метою даної роботи є демонстрація клінічного випадку з динамічним моніторингом стану пацієнта з токсичною КМП змішаного генезу у сполученні з токсичним гепатитом і прогресуючою нирковою дисфункцією на тлі патогенетично обґрунтованої терапії.

Наводяться результати спостереження пацієнта з токсичною КМП змішаного генезу за період з 2017 по 2020 рр. з патогенетичним обґрунтуванням призначеної терапії.

Ключові слова: токсичні кардіоміопатії, прогноз, лікування.

UDC 616-001/-009:616-03[615.9]

T. M. Kurtchik, S. A. Tykhonova
MANAGEMENT IN THE PATIENT WITH TOXIC
CARDIOMYOPATHY

Cardiomyopathy (CMP), as a group of cardiovascular diseases that cause the development and progression of heart failure, is the least explored problem of modern cardiology in the literature.

The purpose of the work is to demonstrate a clinical case report with dynamic monitoring of the patient's condition with toxic CMP of mixed genesis in combination with toxic hepatitis, and progressive renal dysfunction, as well as the dynamics of the patient's condition on the background of pathogenic therapy.

There is a presentation of the results of observation of the patient with toxic CMP of mixed genesis for the period from 2017 to 2020 with pathogenic justification of the prescribed therapy.

Key words: toxic cardiomyopathies, prognosis, treatment.



Ефективна взаємодія профільних фахівців: оптимізація лікувально-діагностичних маршрутів поліморбідних пацієнтів: V науково-практична конференція з міжнародною участю. Одеса, 2–3 квітня 2020 року.

Пропонуємо нашим читачам матеріали щорічної V науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини № 2 з курсом клінічної фармакології ОНМедУ.

СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

**О. Б. Задорожна, В. О. Ситнікова,
Г. П. Тарновська, О. А. Задорожний,
С. В. Чернівецький, В. А. Шевченко**

*Одеський національний медичний університет,
КНП «Пологовий будинок № 7» ОМР,
Одеса, Україна*

Актуальність теми. Зниження перинатальної захворюваності та смертності є головною медичною проблемою сьогодення в усіх країнах світу. Останніми роками в структурі захворювань вагітних анемія відіграє значну роль і є одним із найчастіших ускладнень гестаційного процесу. При цьому 90 % анемії у вагітних припадає на частку залізодефіцитної анемії (ЗДА). Частота даної патології залишається високою, і немає тенденції до зниження. Висока частота ЗДА у вагітних і значні ускладнення гестаційного процесу на фоні анемії, незбалансоване харчування, складна екологічна ситуація негативно впливають на репродуктивне здоров'я жінок і потребують ретельного вивчення цієї проблеми та пошуку нових підходів до профілактики, діагностики й лікування цієї патології.

Мета — вивчити зміни у фетоплацентарному комплексі й оцінити роль ЗДА, її вплив на здоров'я матері, плода і новонародженого.

Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилися 100 жінок із ЗДА віком від 18 до 42 років у I та II половині вагітності. Контрольну групу (КГ) становили 20 осіб із фізіологічним перебігом вагітності. Обсте-

ження вагітних проводили згідно з чинними наказами МОЗ України. Усім пацієнткам проведено загальноклінічні, клініко-лабораторні, імуноферментні, морфологічні, імуногістохімічні методи дослідження. Особливу увагу приділяли вивченню еритроциту та стану плода, який оцінювали за допомогою УЗД, КТГ, доплерометрії.

Результати дослідження. Установлено, що ЗДА I ступеня були наявні у 45 жінок, II ступеня — у 40 осіб, III ступеня — у 15 пацієнток. У вагітних із ЗДА, порівняно з вагітними із фізіологічним перебігом вагітності, спостерігали порушення депонування феритину та зниження компенсаторних реакцій еритроциту (зменшення рівня сироваткового заліза та феритину). Ці зниження корелюють зі ступенем ЗДА. Вагітність у жінок із ЗДА супроводжувалася достовірним збільшенням частки розвитку дисфункції плаценти (80 %), дистрес-синдромом плода й затримкою його росту (40 %), загрозою переривання вагітності та прееклампсією (30 %), кровотечею у послідовому та ранньому післяпологовому періодах (6 %), порушеннями морфофункціонального стану новонародженого. Біофізичний профіль плода у жінок із ЗДА становив ($6,87 \pm 0,15$) бала, у КГ — ($8,87 \pm 0,32$) бала ($p < 0,05$).

При морфологічному дослідженні плаценти встановлено, що були наявні як дострокова її зрілість, так і патологічна незрілість, тобто морфологія плаценти в обох випадках не відповідає гестаційному терміну вагітності. Незрілість плаценти може бути у вигляді незначної кількості судин у термінальних ворсинах із формуванням недостатньої кількості синцитіо-капілярних мембран. Іноді ворсини вміщують фібриноід, в окремих ділянках фібриноід обгортає ворсини.

© О. Б. Задорожна, В. О. Ситнікова, Г. П. Тарновська та ін., 2020

Висновки. Таким чином, у вагітних із ЗДА спостерігалися зміни еритрону, дисфункція плаценти та дистрес-синдром плода, морфологічні порушення, низький рівень біофізичного профілю плода, що потребує корекції.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЗАВЕРШЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ГЕПАТИТОМ С

**Т. Я. Москаленко, С. Г. Чернієвська,
О. А. Задорожний, В. А. Задорожний,
С. В. Чернієвський, А. С. Костюк**

*Одеський національний медичний університет,
КНП «Пологовий будинок № 7» ОМР,
Одеса, Україна*

Актуальність теми. Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів є найбільш важкими ускладненнями серед екстрагенітальних патологічних станів у вагітних і нерідко можуть сприяти розвитку акушерської патології, що призводить до материнської смертності. Актуальність проблеми стає ще більш значущою в акушерстві та педіатрії у зв'язку з неухильним зростанням питомої ваги захворювання, ризиком внутрішньоутробного інфікування, особливо жінок молодого репродуктивного віку. Також встановлено, що за наявності однакових умов для зараження в осередках інфекції вагітні хворіють на вірусні гепатити в 5 разів частіше, ніж невагітні, внаслідок змін функції печінки й ослаблення імунних сил організму. У зв'язку з цим особливого значення набуває вибір методів раціональної терапевтичної та акушерської тактики, прогнозування й можливості корекції несприятливих впливів інфекції на матір і плід, що обґрунтовує необхідність цілеспрямованого вивчення цього питання.

Мета — вивчити вплив наявного у матері вірусного гепатиту С на перебіг та завершення вагітності, стан плода і новонародженого для запобігання виникненню акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження. Для виконання поставленої мети було обстежено 50 вагітних віком від 18 до 41 року, інфікованих вірусом гепатиту С, тобто жінки були репродуктивного віку. Обстеження вагітних проведені згідно з чинним протоколом. Особливу увагу при-

діляли вірусологічним, бактеріологічним і клініко-лабораторним методам. Оцінювали стан внутрішньоутробного плода за даними КТГ та УЗД, доплерометрії.

Результати дослідження. Серед обстежених вагітних переважно більшість становили першовагітні жінки — 52 %, 24 % пацієнток мали в анамнезі 2–3 вагітності, 28 % — 4 і більше. Тобто першовагітних було вдвічі більше, ніж повторновагітних. У структурі гінекологічних захворювань переважали запальні захворювання органів малого таза (хронічний сальпінгоофорит та ендометрит) у 40 % випадків, а також ерозія шийки матки у 30 % випадків і у 6 % — міома матки. У структурі екстрагенітальної патології значно переважали захворювання крові (анемія), частка яких становила 84 %. Другими за зустрічальністю були захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит і хронічний цистит) — 32 % і на третьому місці — ендокринні порушення (дифузний нетоксичний зоб) — у 20 % випадків.

Вивчення особливостей перебігу вагітності показало, що найчастіше траплялися дисфункція плаценти (52 %), загроза переривання вагітності (56 %), ранній гестоз (26 %). У 20 % жінок вагітність перебігала на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій, у 12 % осіб — загострення хронічного пієлонефриту. Загострення гепатиту С у вагітних частіше відбувалось у першому (32 %) і третьому (46 %) триместрах вагітності, причому у цих пацієнток відмічено погіршення функції печінки з достовірним підвищенням рівня амінотрансфераз (АЛТ, АСТ). Із загальної кількості жінок у 54 % вагітність закінчилася передчасними пологодами, у 46 % — терміновими пологодами. Кесарів розтин проведений у 12 % пацієнток. При вивченні особливостей перебігу пологів виявлено, що у 36 % породілей було передчасне вилиття навколоплідних вод, у 18 % — прееклампсія, у 12 % — аномалії пологової діяльності та кровотечі. В обстежених жінок народилося 50 немовлят — 23 доношених і 27 недоношених новонароджених. Середня оцінка новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині — $(6,35 \pm 0,11)$ бала і через 5 хв — $(7,35 \pm 0,10)$ бала.

Висновки. Вагітність при вірусному гепатиті С найчастіше ускладнюється розвитком анемії, дисфункцією плаценти, загрозою переривання вагітності, передчасними пологодами. У пологах зростає частота аномалій пологової діяльності та кровотеч у ранньому післяпологовому періоді. Вищевикладені факти визначають необхідність ретельного вивчення особливостей

перебігу та завершення вагітності у жінок із гепатитом С, що має велике теоретичне та практичне значення.

**ЗНАЧЕННЯ
ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ
ТА ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ
В ПРОГНОЗУВАННІ РІВНЯ ВАСПІНУ**

Д. І. Пільов, Л. В. Журавльова

*Харківський національний медичний університет,
Харків, Україна*

Вступ. Адипокіни тісно пов'язані з розвитком таких захворювань і станів, як цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, гіпертензія, атеросклероз та процесом запалення, адже сприяють розвитку резистентності до інсуліну, метаболічних порушень, стимулюють локальне запалення й можуть впливати на атерогенез. Васпін — новий інгібітор серинової протеази, що продукується вісцеральною жировою тканиною, є адипокіном з інсуліночутливою і протизапальними властивостями та має ангіо- й кардіопротекторну дію.

Мета — визначити параметри, які впливають на рівень васпіну у хворих на ЦД 2 типу та хронічний панкреатит (ХП).

Матеріали та методи. Залучено в дослідження 114 хворих, які утворили такі групи: I група (n=31) — хворі на ЦД 2 типу; II група (n=23) — хворі на ХП; III група (n=60) — пацієнти з поєднаним перебігом цих захворювань. Середній вік залучених пацієнтів становив $(55,04 \pm 1,00)$ року. Група контролю (К; n=20) була репрезентативна за віком і статтю. Оцінювали параметри ліпідного, довго- і короткотривалого вуглеводного обміну, функціонального стану підшлункової залози, рівні С-реактивного протеїну (СРП) й адипоцитокінів — васпіну і фактора некрозу пухлини- α . Також визначали наявність атеросклеротичної бляшки на стінці загальної сонної артерії за допомогою ультразвукового дослідження. Результати для всіх груп подані у вигляді середнього показника. Використовували регресійний аналіз.

Результати. На основі регресійного аналізу виявлено набір параметрів впливу на рівень васпіну, який дорівнював у I групі 3,47; у II групі — 2,73; у III групі — 1,78, у К — 2,47 пкг/мл. Такими параметрами були рівні: імунореактивно-го інсуліну — у I групі — 20,3, II групі — 13,93;

III групі — 22,53; К — 11,07 мкМО/мл; а для груп I та III — глюкози натщесерце: I група — 8,18; II група — 5,40; III група — 8,57; К — 4,57 ммоль/л; для III групи — еластази-1: I група — 292,4; II група — 167,8; III група — 137,51; К — 348,96 мкг/г; фактора некрозу пухлини- α : I група — 6,87; II група — 7,83; III група — 9,79; К — 4,20 пкг/мл для всіх груп; СРП: I група — 1,33; II група — 3,1; III група — 6,73; К — 0,12 мг/л; для II групи — тригліцеридів: I група — 2,35; II група — 1,79; III група — 2,58; К — 1,26 ммоль/л; ліпопротеїдів дуже низької щільності: I група — 0,99; II група — 0,7; III група — 1,28; К — 0,57 ммоль/л; лише для III групи — за кількістю (n)/відсотком (%) пацієнтів з наявністю атеросклеротичних бляшок: I група — 17/54,8; II група — 6/26; III група — 41/68,3; К — 0. Поєднання та вираженість показників, що мали ключовий вплив на рівень васпіну, траплялись у групі з коморбідною патологією.

Висновки. Отримані результати свідчать, що порушення вуглеводного обміну та наявність запального процесу впливали на значення рівня васпіну. Екзокринна функціональна недостатність підшлункової залози самостійно значно не впливала на рівень адипокіну. За наявності ХП як запального процесу відбувалося посилення механізмів інсулінорезистентності й атерогенезу на фоні ЦД 2 типу. Результатом порушення метаболічних процесів у групі III є новий параметр впливу — «атеросклеротична бляшка». Адипоцитокін васпін може розглядатися як потенційний маркер розвитку ризику порушення серцево-судинної системи у людей з ЦД 2 типу та ХП.

**ОПТИМІЗАЦІЯ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМ
ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО
КРОВООБІГУ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
2 ТИПУ В СТАДІЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ**

**Ю. І. Ржевська, С. Б. Стречень,
Т. В. Трегуб, Г. Г. Відавська**

*Одеський національний медичний університет,
Одеса, Україна*

Сьогодні захворюваність і смертність від гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) посідає одну з лідируючих позицій у світі. Досить часто в клінічній практиці трапля-

ється поєднання ГПМК з цукровим діабетом 2 типу в стадії декомпенсації. Частота судинного ураження мозку у хворих на цукровий діабет удвічі вища, ніж у загальній популяції. Прояви гіперглікемії у формі енцефалопатичного варіанта можуть призводити до маскування симптомів і подовження перебігу ГПМК, що зумовлено недостатнім кровопостачанням і набряком головного мозку, а також явищами інтоксикації.

Додаткова активізація перекисного окиснення ліпідів, дисфункція ендотелію і підвищення агрегації тромбоцитів в умовах гіперліпідемії посилює судинні ураження через мікротромбування у системі мікроциркуляції. У свою чергу, мікроангіопатія сприяє погіршенню кровопостачання нервової тканини і прогресуванню діабетичної нейропатії, що також ускладнює клінічний перебіг ГПМК і подовжує реабілітацію таких хворих.

Мета роботи — вивчення додаткового використання тіоктової кислоти для нормалізації енергетичного обміну клітини, пригнічення процесів гліуконеогенезу у даної категорії хворих.

На базі неврологічного відділення КНП «МКЛ № 1» м. Одеси обстежено 19 хворих у віці 55–70 років (з них 11 жінок і 8 чоловіків) з коморбідністю ГПМК за ішемічним типом у басейні середньої правої/лівої мозкової артерії у вигляді геміпарезу в найгострішій та гострій стадіях і цукровим діабетом 2 типу в стадії декомпенсації з проявами полінейропатії.

Проведено оцінку неврологічного статусу (тяжкості інсульту за шкалою NIHSS) поряд із загальноклінічними дослідженнями. Контроль вищеперахованих методів здійснювався на момент госпіталізації та виписування зі стаціонару.

Хворі були розділені на дві групи. Першу групу (n=10) утворили хворі з ГПМК за ішемічним типом (7,5 бали за шкалою NIHSS) та цукровим діабетом 2 типу в стадії декомпенсації, які одержували стандартну терапію відповідно до останніх рекомендацій щодо лікування інсульту та інсулінотерапію. Другу групу (n=9) утворили хворі з тяжкістю інсульту 7,47 бала за шкалою NIHSS, яким до основної терапії була додана тіоктова кислота в дозі 600 мг на добу внутрішньовенно (в/в) краплинно протягом 10 днів, потім у тій же дозі перорально тривалий час. Отримані результати піддавалися статистичній обробці за методом Стьюдента.

У першій групі при госпіталізації ступінь тяжкості інсульту становив 7,5 бала за шкалою NIHSS, через 2 тиж. — 5 балів. У другій групі відповідно 7,47 і 4 бали. На тлі проведеної терапії у хво-

рих першої групи терміни відновлення неврологічного дефіциту — 14-та доба (± 2 доби), у другій групі ці показники відновилися на 9-ту добу (± 2 доби). Рівень глікемії в першій групі при надходженні у середньому становив від 12 до 20 ммоль/л, по закінченні термінів госпіталізації глікемія натще 6,7–8,2 ммоль/л, а постпрандіальна глікемія — 10–12 ммоль/л. У другій групі при надходженні до стаціонару глікемія становила від 11 до 18 ммоль/л. На тлі корекції інсуліном короткої дії з в/в введенням тіоктової кислоти рівень глюкози в крові знижувався значно швидше — до кінця 4–5-ї доби (натще 6,8–7,8 ммоль/л, а через 2 год після їди — 9–10,5 ммоль/л) і стабільно утримувався до моменту виписування зі стаціонару у діапазоні: натще — 5,3–6,2 ммоль/л, через 2 год після їди — 6,7–8,0 ммоль/л. Гемодинамічні показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) через 7 днів у першій групі покращилися у 50 % хворих, на 14-ту добу — у 66,7 % хворих. У другій групі відповідно на 7-му добу — 70,5 %, на 14-ту добу — 88,2 %. Усе це привело до скорочення термінів госпіталізації у другій групі майже в 1,5 рази.

Таким чином, використання тіоктової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу в стадії декомпенсації та з гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом додатково знижувало рівень глюкози в крові, що привело до більш раннього відновлення неврологічного дефіциту і гемодинамічних показників. Як результат — скорочення термінів госпіталізації та поліпшення прогнозу щодо діабетичної полінейропатії при продовженні прийому тіоктової кислоти на амбулаторному етапі.

ВПЛИВ ПІСЛОНЕФРИТУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

**Т. Я. Москаленко, О. Б. Задорожна,
А. А. Гриценко, В. А. Задорожний,
О. В. Мартиновська, В. А. Шевченко**

*Одеський національний медичний університет,
КНП «Пологовий будинок № 7» ОМР,
Одеса, Україна*

Актуальність. Пієлонефрит у вагітних є резервуаром інфекційного агента. Наявність і прогресування інфекції, у тому числі й TORCH, в ор-

© Т. Я. Москаленко, О. Б. Задорожна, А. А. Гриценко та ін., 2020

ганізмі жінки може призводити до великої кількості перинатальних і акушерських патологій: недоношеності, мертвонародженості, затримки росту плода, наявності внутрішньоутробної інфекції плода і новонародженого. Ерозія шийки матки (ЕШМ), за даними різних авторів, трапляється у 15–20 % жінок, які очікують народження дитини. Небезпека ерозії при вагітності в тому, що шийка матки може інфікуватися патогенними мікроорганізмами, які призводять до розвитку важкого запального процесу, спричиняють інфікування плодових оболонок та ембріона, а в подальшому, і плода.

Мета — оцінити роль пієлонефриту при вагітності у жінок із патологією шийки матки.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 60 жінок репродуктивного віку в I та II триместрах гестації. Вік пацієнток коливався в межах 18–35 років. Вагітні були розподілені на дві групи: до складу I групи увійшли 34 жінки, у яких було виявлено пієлонефрит у поєднанні з ЕШМ, а до II групи — 26 осіб, у яких діагностували лише вагітність та ЕШМ. Пацієнткам проводили загальноклінічні методи дослідження (загальний аналіз крові, сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, бактеріологічний посів сечі), здійснювали збір скарг, з'ясовували анамнез, проводили огляд шийки матки в дзеркалах, бімануальне дослідження, взяття матеріалу для бактеріологічного й онкоцитологічного дослідження, просту та розширену кольпоскопію, УЗД, оцінювали стан плода.

Результати дослідження. Першовагітних у I групі було 9 (26,5 %) жінок, у II групі — 15 (57,7 %) осіб. Серед повторновагітних I групи попередні вагітності закінчилися пологами у 15 (44,1 %) осіб, абортми — у 8 (23,5 %), пологами й абортми — у 2 (5,9 %); у II групі — відповідно у 6 (23,1 %), 4 (15,4 %) та 1 (3,8 %) особи. Аналіз анамнезу показав, що 16 (47,1 %) пацієнток I групи та 6 (23,1 %) II групи мали обтяжений гінекологічний анамнез. Частіше діагностували умовно-патогенні збудники (уреаплазма, мікоплазма, гарднерели), що могло бути причиною порушень мікробіоценозу піхви у пацієнток I групи.

Серед мікс-інфекцій переважали бактеріально-вірусні асоціації, які частіше траплялись у жінок I групи — у 76,5 % осіб, ніж у пацієнток II групи — 30,8 % ($p < 0,05$). Частота випадків мікс-інфекцій серед вагітних з патологією шийки матки та пієлонефритом була вищою, ніж серед осіб з вагітністю й ЕШМ. Отримані дані свідчать про поширення частоти мікс-інфекцій, особливо у випадках поєднаної патології у вагітних, що значно обтяжує перебіг як патологічного процесу шийки матки, так і вагітності. У жінок I групи діагностували запальні зміни в загальному ана-

лізі сечі, аналізі сечі за Нечипоренком і бактеріологічному посіві сечі, у пацієнток II групи дані зміни поодинокі.

Вагітність на фоні пієлонефриту та ЕШМ перебігала з ускладненнями у 26 (76,5 %) жінок, у пацієнток II групи ускладнення були виявлені у 4 (15,4 %) осіб ($p < 0,05$). Серед ускладнень вагітності у жінок I групи домінували залізодефіцитна анемія (35,7 %), дисфункція плаценти (23,1 %), невиношування вагітності (19,2 %), прееклампсія (15,4 %). У пацієнток II групи домінували дисфункція плаценти та прееклампсія. Післяпологові запальні ускладнення в I групі констатували у 26,5 % осіб, у II групі — у 11,5 % породілей ($p < 0,05$). Асфіксію та морфофункціональну незрілість новонароджених також частіше (в 1,2 разу) виявлено у матерів I групи, ніж у породілей II групи.

Висновки. За результатами проведених досліджень слід констатувати, що пієлонефрит у поєднанні з патологією шийки матки на фоні вагітності ускладнює її перебіг і протікання пологів, призводить до більшої кількості перинатальних та акушерських ускладнень. Отримані дані дають підставу для обґрунтування ефективних діагностично-лікувальних заходів у жінок групи ризику — вагітних із патологією шийки матки у поєднанні з пієлонефритом.

УЛЬТРАЗВУКОВИЙ СУПРОВІД ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ В УМОВАХ БАГАТОПРОФІЛЬНОЇ ЛІКАРНІ

С. Б. Стречень, А. О. Соломка, В. І. Чернова,
Р. В. Бурсанов, К. Ю. Смуженко

Одеський національний медичний університет,
КНП «Міська клінічна лікарня № 1»,
Одеса, Україна

У сучасних умовах усе більшу увагу лікарів хірургічного профілю привертає травматичне ушкодження внутрішніх органів. Причинами цього є кілька факторів: дорожньо-транспортні пригоди, внутрішні та зовнішні військові конфлікти, виробнича і побутова травми, падіння з висоти, збільшення кількості суїцидальних намагань, кульові та ножові поранення тощо. Перелічені фактори настільки розповсюджені, що нині травми й ушкодження — серед п'яти провідних причин інвалідизації та смертності в усьому світі й у нашій державі зокрема. Тому актуальність проведеного аналізу повсякденної роботи з удосконалення діагностичного процесу хворих

© С. Б. Стречень, А. О. Соломка, В. І. Чернова та ін., 2020

з поєднаною травмою черепа, грудної клітки, черевної порожнини і кінцівок очевидна.

Ультразвукове дослідження є доступним, неінвазивним, досить дешевим і, водночас, високо інформативним методом апаратного інструментального дослідження хворих. Метод входить у перелік широко представлених стандартів діагностики захворювань внутрішніх органів, хірургічної та гінекологічної патології, судинних проблем тощо. Нами, з метою підвищення якості контролю стану органів і включення в локальні та внутрішньолікарняні протоколи, здійснювався ультразвуковий моніторинг хворих з політравмою. Дослідження проведено на базі багатопрофільної міської лікарні, яка щодня надає висококваліфіковану лікарську допомогу хворим, хірургічну в тому числі, а кожну другу парну добу здійснює цілодобове чергування по всьому місту з надання допомоги хворим із політравмою.

Приймальне відділення → операційна, або відділення реанімації, або спеціалізоване хірургічне, травматологічне, нейрохірургічне відділення — внутрішньолікарняний шлях пацієнтів, закріплений відповідним протоколом. І на шляхах верифікації тяжкості стану пацієнтів включаються рентгенологічні дослідження, комп'ютерна діагностика, ультразвукові методики. Ультразвукові дослідження в нашій клініці здійснюються за допомогою ультразвукового мобільного сканера "Mindray-7" і ультразвукового апарата експертного класу "Toshiba Aplio-300". Дослідження проводяться щодня, а в день ургентності цілодобово, що значно підвищує дієвість діагностичного процесу і максимально скорочує термін надання інформації вузькопрофільним спеціалістам. Лікарі УЗД мають доступ до приймального відділення, операційного блока, відділення реанімації тощо.

Слід зазначити, що за останні 5 років значно збільшилася кількість госпіталізованих хворих у лікарню (у середньому 15 000–16 000 за рік), переважна кількість хворих надходить за ургентними показаннями (відсоток ургентності наближається до 85–90 %). Відповідно через відділення ультразвукової діагностики щороку проходить близько 12 000–13 000 пацієнтів, з них 500–600 хворих із політравмою, що становить 5–6 % і потребує здійснення FAST-протоколу (Focused Assessment with Sonography for Trauma). Даний протокол запроваджений у роботу клініки, розроблений відповідний бланк протоколу, який заповнюється лікарем поряд з повною інформацією про стан внутрішніх органів й у подальшому аналізується спільно сонологом і провідним спеціалістом і черговим лікарем. Згідно з протоколом, проводиться послідовний пошук вільної рідини (крові) в гепаторенальній кишені, правій плевральній порожнині, у спленоренальній ки-

шені, лівій плевральній порожнині, надлобковій ділянці, у субкостальній ділянці та верхній частині грудної клітки. Обстеження суворо лімітовано в часі (найчастіше в перші 15–20 хв після надходження до стаціонару, інколи одразу при надходженні хворого в операційну безпосередньо з карети швидкої допомоги), без підготовки, часто без свідомості хворого, що утруднює діагностику.

Слід зазначити, що вік хворих найчастіше молодий або середній (25–35 років) і переважна стать — чоловіча, що в цілому відповідає державній статистиці та, на жаль, супроводжується тривалими періодами реабілітації та одужання. Пацієнти надходили переважно у вечірній або нічний час, часто з місця пригоди та в стані алкогольного сп'яніння, що теж утруднює діагностичний процес і потребує певного навичку спілкування з боку лікаря. Вільна рідина (кров) локалізується, за результатами наших досліджень, найчастіше в гепаторенальній і спленоренальній кишенях, надлобковій ділянці, супроводжується тяжким або середньотяжким загальним станом хворих і потребує негайного надання оперативної допомоги у вигляді лапароскопії або лапаротомії. При утриманні від хірургічного втручання ультразвуковий контроль необхідний для реєстрації в динаміці рівня вільної рідини (об'єм і рівень) — отримана картина зіставляється з клінічним станом пацієнта. Рішення про подальшу тактику приймається колегіально, за обов'язкової участі лікаря УЗД. З нашої точки зору, необхідним є зворотний контакт між лікарями з метою оптимізації діагностичного процесу (правильність поставленого діагнозу, кількість і локалізація рідини, стан внутрішніх органів).

Таким чином, чутливість і достовірність зазначеної ультразвукової методики досягає приблизно 90 % і повинна виконуватися на етапах клінічного руху пацієнта з політравмою. Методика є доступною, низьковартісною, точною, що робить її використання необхідним у діагностичному процесі.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІДЕОПАТИЧНОГО ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ

О. О. Яковлева, А. О. Жамба,
О. Ю. Гойна-Кардасевич

*Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

Ідеопатичний легеневий фіброз (ІПФ) — прогресуюче хронічне захворювання з ураженням інтерстицію, негативним прогнозом і передчас-

© О. О. Яковлева, А. О. Жамба, О. Ю. Гойна-Кардасевич, 2020

ною смертю. Дослідження етіології залишаються невідомими, але сучасні нові технології за останні 30 років дозволяють відмітити значний прогрес у розумінні його перебігу завдяки розширенню спектра діагностичних методів: сімейний анамнез, комп'ютерна томографія, генетичне тестування, уточнення гістопатології, що дозволяє констатувати збільшення частоти IPF. Короткий шлях до летального наслідку все ж свідчить про наявність частоті коморбідної патології (ревматоїдний артрит, бронхіальна астма, гепатити, ураження нервової системи, шкіри, легенева гіпертензія тощо).

З-поміж варіантів сімейного захворювання встановлено: частіше хворіють чоловіки (55,7 % проти 37,2 % у жінок, $p < 0,0001$), вік частіше в межах 68,3 року проти 53,1 року ($p < 0,0001$), як і паління в анамнезі (67,3 % проти 34,1 %, $p < 0,0001$). Однак для IPF типовою є значна гетерогенність клінічної картини, що дозволило зрозуміти: у патогенезі хвороби спостерігається взаємодія факторів зовнішнього середовища та генетичних механізмів (часто аутосомно-домінантний тип спадкування з неповною пенетрантністю).

Серед генетичних маркерів визнані такі чинники: поліморфізм компонентів слизу (MUC5B), його вважають досить сильним за впливом. Значний внесок у патогенез коморбідності (фіброз, гіпотиреоз, неврологічні розлади) вносять генетичні варіанти протейнів сурфактанту (частіше фіксуються в педіатрії), що асоціюються з ураженням альвеолярного епітелію. Також спостерігається нуклеотидний поліморфізм TOLLIP (відповідь на терапію N-ацетилцистеїном), варіанти в генетиці теломеразного комплексу, різноманітність у популяціях Землі тощо. Отже, зрозуміло, що мозаїчність результатів націлює на більш де-

тальне вивчення цієї гетерогенності для обґрунтування терапії.

До досягнень фармакотерапії належать доказові дослідження з двома антифібротичними препаратами, які фундаментально змінили прогноз IPF.

Пірфенідон — препарат, що має протизапальні, антиоксидантні та антифібротичні ефекти, тому доведена його ефективність: сповільнення швидкого падіння ОФВ1, покращання тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWD), відстрочення термінів госпіталізації, поліпшення якості життя, зменшення смертності при достатній безпеці та переносимості.

Нінтеданіб — інгібітор тирозинкінази, що інгібує проліферацію та диференціювання фібробластів. Також отримано деякі позитивні клінічні результати, які потребують уточнення.

Наступні перспективи та підходи будуть націлені на майбутні, перш за все, ланки: на розширення спектра біомаркерів (які поділяються на діагностичні, прогностичні, генетичні, радіологічні тощо); на поглиблення підходів до терапії в умовах коморбідності з конкретними оптимальними пропозиціями щодо нових молекулярних мішеней; на корекцію мікробіому легень при IPF; уточнення прогнозів щодо трансплантації легень. Тому ці гіпотези коморбідної терапії мають на меті розробку різних шляхів корекції для отримання синергічних ефектів, але з урахуванням і контролем ризиків побічних лікарських реакцій при індивідуальній фармакотерапії.

Висновки. Представлений інформаційний аналіз наукових досягнень щодо діагностики та лікування ідеопатичного легеневого фіброзу підтверджує значний прогрес у можливостях покращання прогнозу та якості життя пацієнтів з цим тяжким захворюванням.

*Передплацуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ **для журналу «Досягнення біології та медицини»**

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та 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 Ірини Петрівни Камишної за тел. +38 (048) 728-50-32 (р.), +38 (068) 908-06-06 (м.), e-mail: iryna.kamyshna@onmedu.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 І. П. Камишної.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій. Особливо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біо-

логічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілей». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, 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. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (ав-

торів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдруковують 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 літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) 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 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ 8302:2015, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582–97 та ГОСТ 7.12–93 і 7.11–78.

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, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожную роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

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.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

ДЕКЛАРАЦІЯ
щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів — указують-ся всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌÌ ta MEDICINI

SCIENTIFIC JOURNAL

Founders

The National Academy of Sciences of Ukraine
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine
The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor L. S. GODLEVSKY

Executive Secretary

MD, professor P. B. ANTONENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, Yu. I. Bazhora, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan,
A. I. Gozhenko, M. Ya Golovenko, D. I. Zabolotnyy, M. A. Kashtalyan,
V. Y. Kresyun, A. P. Levytskyy, O. O. Mardashko, M. S. Regeda,
Yu. G. Romanova, A. S. Son, O. O. Starets, O. A. Shandra, T. O. Filipova

Editorial Council

S. A. Andronati (Odesa), G. M. Butenko (Kyiv), D. D. Zerbino (Lviv),
Aneliya Dimitrova Klisarova (Bulgaria), V. M. Kovalenko (Kyiv),
M. M. Korda (Ternopil), V. A. Kordyum (Kyiv), O. O. Kryshtal (Kyiv),
Jose Alejandro Madrigal (Great Britain), O. G. Reznikov (Kyiv),
A. M. Romanenko (Kyiv), M. D. Tronko (Kyiv), Ralf Huss (Germany),
V. F. Chekhun (Kyiv)

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **проблеми доказової, трансляційної та персоналізованої медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**