

терапію (БТ), III – контрольна група. Кожна з груп розділена на підгрупи: А – раннього віку, В – дошкільного. У дітей, яким проводився дискретний плазмаферез (ДПФ) спостерігалася більш виражена ступінь ендотоксикації на другі сутки БТ по температурній реакції (Т), частоті дихань (ЧД). $T \geq 38,0^{\circ}\text{C}$, $\text{ЧД} > 37$ у дітей раннього віку, $\text{ЧД} > 42$ у дітей дошкільного віку на II сутки БТ може служити показником к проведенню плазмафереза при ВПОТ, що сприяє зменшенню значень ЛІІІ, ЯІІІ, ІЗЛ, нормалізації температури тіла і фібріногену.

Ключові слова: ендотоксемія, гемостаз, плазмаферез, пневмонія, діти.

CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT OF ENDOTOXEMIA, HEMOSTASIS' SYSTEM DURING INTENSIVE CARE OF COMPLICATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN AGED 1-7 YEARS OLD

Horodkova Yu. V., Kurochkin M. Yu.

Abstract. Management of complicated pneumonia is a difficult task and it's open to research. Hypoxia and endotoxicosis are the main linkages in the pathogenesis of complicated pneumonia.

The aim of the work – to increase the effectiveness of intensive care (IC) in children aged 1-7 years old with complicated community-acquired pneumonia (CAP) by substantiating diagnostic criteria for inclusion of discrete plasmapheresis (DPF) into the complex IC and evaluating its effectiveness in terms of endotoxemia, changes in the hemostasis' system.

Object and methods. 89 children with complicated CAP (4-th, 5-th degree of severity), 28 somatic almost healthy children were enrolled in the study after signing an informed consent. Group I included children with DPF in complex IC, group II – children who received baseline therapy (BT), group III – control group. Each of the groups were divided into subgroups: A – children aged 1-3 years old, B – children aged 3-7 years old.

Results and discussing. In children who received DPF on the second day of BT, febrile temperature and respiratory rate (RR) was detected as indicators of pneumonia severity. The leukocyte index of intoxication (LII), the nuclear index of intoxication (NII), the index of leukocyte displacement (ILD) in groups IA and IB were greater than in the group III respectively at 8,5-17,5 times, 3,5-4,2 and 5-7 times. After the last session of plasmapheresis, a febrile temperature's regression was observed in most children for the third day, a decrease in LII, NII and ILD, normalization of the level of fibrinogen A for a one day.

Conclusions. 1. In children who received PF, a higher degree of endogenous intoxication was observed at the second day of therapy by temperature and RR ($p < 0.05$). Body temperature above 38.0°C (Se 0.8, Sp 0.88 – for children aged 1-3 years old, Se 0.91, Sp 0.63 – for children aged 3-7 years old, $p < 0.05$), $\text{RR} > 37$ for children aged 1-3 years old (Se 1.0, Sp 0.5, $p < 0.001$), $\text{RR} > 42$ for preschool children (Se 0.91, Sp 0.7, $p = 0.01$) at the second day of baseline therapy can be as the indications for PF. 2. Conduction of PF contributes to regress of febrile temperature in most children after the last session of PF for the third day ($p < 0,05$). Plasmapheresis contributes to normalization of fibrin formation process in a day after the last session of PF ($p < 0,05$) and does not lead to thrombocytopenia.

Key words: endotoxemia, hemostasis, plasmapheresis, pneumonia, child.

Рецензент – проф. Похилько В. І.

Стаття надійшла 02.10.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-82-85

УДК 616.33-002.44-089:616.155.291

Делій В. Ю., Сулаєва О. М.

РОЛЬ ПРОТЕЇНКАЗА ТА САУ Порушенні агрегації тромбоцитів у хворих з кровотечами з виразок гастроудоденальної зони

Донецький національний медичний університет (м. Лиман)

victoria.deliy080588@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР Донецького національного медичного університету «Міжтканинні й міжклітинні кооперації в реалізації репаративної регенерації органів за різної реактивності організму» (№ 0109U008714 шифр МК 01.10); НДР Запорізького державного медичного університету «Механізми реакції тканин з різним регенераторним потенціалом на ушкодження» (№ 0116U005352).

Вступ. Гострі кровотечі з виразок гастроудоденальної зони (ГДЗ) є актуальною проблемою з огляду на поширеність патології та високу летальність [1]. Оцінка ризику розвитку повторної кровотечі базується на параметрах клініко-інструментального обстеження. Проте попередній аналіз ендоскопічних характеристик гемостазу та відсутність значимих зрушень у коагулограмі хворих може вказувати на ймо-

вірні зміни у тромбоцитах як ключовому елементі гемостазу [2,3].

Мета дослідження: встановити внутрішньоклітинні механізми порушення агрегації тромбоцитів (АТ) за умов гострої кровотечі з виразок ГДЗ, зв'язок між порушенням АТ та ймовірністю рецидиву кровотечі з виразок ГДЗ.

Об'єкт і методи досліджень. Проведено аналіз АТ 171 пацієнта з кровотечами з виразок ГДЗ, середній вік становив $56,1 \pm 1,2$ роки. До контрольної групи увійшли 50 волонтерів з середнім віком $54,9 \pm 2,4$ роки, які не страждали на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. У дослідження були включені пацієнти, у яких при ендоскопічному дослідженні підтверджено наявність виразок шлунка або дванадцятипалої кишки. Усі клінічні дослідження виконано з узгодження комісії з біоетики Донецького

національного медичного університету та Запорізького державного медичного університету.

Оцінку АТ здійснювали *in vitro* на агрегометрії фірми «Solar» (спектрофотометричний метод) на момент госпіталізації хворих та третю добу госпіталізації. Периферійну кров набирали у пластикову пробірку із кислим цитратдекстрозним антикоагулянтом (пропорція антикоагулянта до крові 1:10). Концентрація тромбоцитів у багатій на тромбоцити плазмі (БТП) складала 180-250 тис/мкл. Отримання БТП проводили центрифугуванням крові упродовж 5 хв. при 1000 об/хв; бідної на тромбоцити плазма, що була контролем – 20 хв. при 3000 об/хв. Для вимірювання індукованої АТ індуктори агрегації використовувалися у концентраціях, що відповідали EC_{50} , а саме АДФ – 50 мкМ/л; колаген – 20 мг/мл. Оцінювали ступінь АТ (у %) та характер агрегатограми. Для оцінки стану внутрішньоклітинної сигнальної системи тромбоцитів використовували інгібіторний аналіз *in vitro* з застосуванням інгібіторів протеїнкіназ (ПК): ПК С – неоміцин, 200 мкМ/л, та ПК А – толбутамід, 200 мкМ/л, що додавали до БТП за 5 хвилин до введення індукторів агрегації з метою предінкубування.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався за допомогою MedCalc версії 12.3 статистичного програмного забезпечення (MedCalcSoftwareInc, Broekstraat, Бельгія) із використанням параметричного критерію Стюдента, а також непараметричних критеріїв – Манна-Уїтні та Вілкоксона. Для оцінювання лінійних кореляційних зв'язків застосовано коефіцієнти Спірмана.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінювання АДФ-індукованої АТ серед хворих з кровотечами з виразок ГДЗ дозволило встановити 2-кратне зниження порівняно із контролем ($p=0,004$, табл.), колаген-індукованої АТ – 4,5-кратне зниження порівняно з контролем ($p=0,0001$, табл.).

Таблиця – Агрегація тромбоцитів у групі контролю та хворих з кровотечами з виразок гастродуоденальної зони, %

| Індуктор | Група контролю | Група хворих з кровотечами з виразок ГДЗ |
|----------|-----------------------|--|
| Колаген | 67,0 (МКІ 40,3–100,0) | 14,8 (МКІ 1,9–63,4)*** |
| АДФ | 60,1 (МКІ 18,9–91,0) | 27,2 (МКІ 4,7–80,1)* |

Примітка. У таблиці представлено Ме (межквартильний інтервал). Достовірність міжгрупових відмінностей: * – $p<0,05$; *** $p<0,001$.

Серед порушень характеристик агрегатограм на АДФ хворих з кровотечами з виразок ГДЗ були частково зворотна та зворотна АТ, що були характерні у випадку середньої/високої АТ на АДФ. Це була асоційовано зі зворотними та частково зворотними агрегатограмами на колаген. При аналізі агрегатограм на колаген зафіксовано наявність таких порушень: пролонгована АТ; низька АТ; у разі середньої/високої АТ – зворотна АТ. Найвищою частотою рецидивів була серед пацієнтів з середньою/високою АТ на колаген ($p=0,02$), що характеризувалася тривалим латентним періодом. У роботі також виявлено наявності кореляційних зв'язків між АТ на АДФ та колаген ($r=0,28$; $p=0,01$) що вказує на порушення у внутрішньоклітинній сигнальній системі тромбоцитів, а саме на ланки, за допомогою яких ці індуктори реалізують АТ [4].

Як відомо, ПК А є регулятором енергетичного балансу тромбоцита, а ПК С відіграє ключову роль

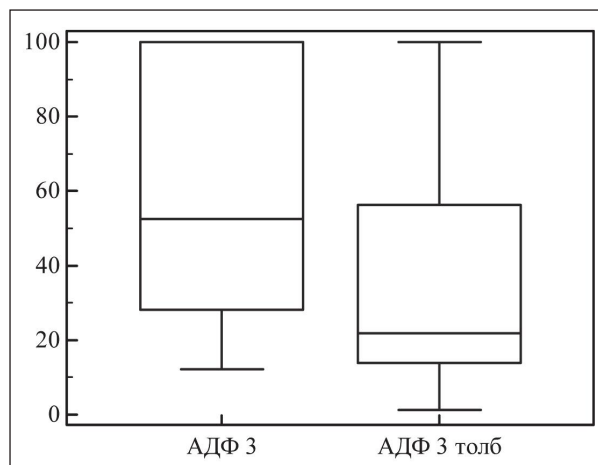


Рисунок – АДФ-індукована агрегація тромбоцитів у хворих з кровотечами з виразок ГДЗ на третю добу перебування у лікарні.

Примітка. АДФ – АДФ – індукована агрегація тромбоцитів; АДФ Толб – АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, преінкубація з толбутамідом. По осі ординат – агрегація тромбоцитів, %.

у секреції гранул, активації інтегринів [5,6]. З літературних джерел відомо, що саме ці дві ПК відіграють вирішальну роль у АТ на АДФ [7]. Проте, сьогодні залишається невідомо, чи порушується функціональна активність ПК А та ПК С у тромбоцитах хворих з кровотечами з виразок ГДЗ та чи впливає це на рівень АТ та характер агрегатограми. До аналізу залучали випадки з середньою/високою АТ на АДФ 57% (98/171) через наявність найвищою частотою рецидивів саме серед цієї категорії хворих. Не встановлено впливу толбутаміду на АДФ-індуковану АТ ($p=0,71$). Оцінка амплітуди АДФ-індукованої АТ за умов предінкубації з неоміцином також не виявила впливу інгібітору ПК С на АТ ($p=0,57$), проте загалом спостерігалася незначне зниження АТ. Медіана АДФ-індукованої АТ у групі хворих становила 58,4% (ДІ 30,2-69,1%), при використанні неоміцину АТ знижувалася до 42,9% (ДІ 24,7-64,8%). Окрім амплітуди інгібітори не впливали на характер агрегатограм.

Аналіз АТ на АДФ у динаміці демонструє зростання частоти реєстрації середньої/високої АТ на АДФ на третю добу госпіталізації, показник АДФ-індукованої АТ зростав до 52,6% (95% ДІ 28,3–100,0), майже у 2 рази перевищуючи показник першої доби ($p<0,05$). Оцінювання АТ на колаген на першу та третю добу перебування у лікарні не дозволило встановити відмінностей ($p=0,59$).

На третю добу від початку лікування зафіксовано посилення ефекту інгібітору ПК А на АДФ-індуковану АТ ($p<0,05$). Так, на фоні ізольованого використання АДФ АТ сягала 52,6% (ДІ 27,4-100,0%), тоді як за умов преінкубації з інгібітором ПК А цей показник зменшувався до 21,9% (ДІ 6,5-81,8%), див. рис., не впливаючи при цьому на характер агрегатограм. Дослідження ефектів інгібітору ПК С на АДФ-індуковану АТ на третю добу після госпіталізації не виявило відмінностей ($p=0,69$).

Висновки. На першу добу перебування у лікарні у хворих з кровотечами з виразок ГДЗ спостерігається зниження АТ на колаген та АДФ порівняно із контролем. У випадках середньої/високої АТ зафіксовано зворотний характер агрегатограм, що асоційовано із ризиком розвитку повторної кровотечі. На третю

добу від початку лікування за умов стабільного гемостазу встановлено відновлення АДФ-індукованої АТ, що пов'язане в тому числі з тим, що ПККА набуває роль позитивного регулятора внутрішньоклітинної сигнальної системи тромбоцита та підвищує АТ.

Перспективою подальших досліджень є виявлення міжклітинних механізмів порушення АТ у хворих з кровотечами з виразок ГДЗ, узагальнення інформації з метою встановлення найбільш значимих факторів для прогнозу рецидиву кровотечі.

Література

1. Radenko EE. Otsinka effektivnosti endoskopichnogo gemostazu u hvorih na gostru krovotechu z verhnih viddiliv travnogo kanalu [dysertatsiya]. Donetsk; 2009. 20 s. [in Ukrainian].
2. Barinov EF, Sulaeva OM, Deliy VYu. Zvyazok funktsionalnogo stanu formenih elementiv krovi ta morfogenetichnih protsesiv u krayoviy zoni gastroduodenalnih virazok, uskladnenih krovotecheyu. Aktualni problemi zahvoryuvan shlunkovo-kishkovogo traktu. Donetsk: Donetskiy natsionalniy medichniy universitet im. M. Gorkogo; 2012. s. 11-5. [in Ukrainian].
3. Barinov EF, Sulaeva ON, Deliy VYu. Prognozirovanie reparatsii yazv zheludka putem issledovaniya funktsionalnoy aktivnosti trombotsitov. Zakonomernosti embrio-fetalnykh morfogenezov u cheloveka i pozvonochnykh zhivotnykh: III embriologicheskii simpozium Yugra-Embrio-2011. Hantyi-Mansiysk; 2011. s. 104. [in Russian].
4. Bye AP, Unsworth AJ, Gibbins JM. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks. J Thromb Haemost. 2016 May;14(5):918-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26929147> DOI: 10.1111/jth.13302
5. Randriamboavonjy V, Isaak J, Frömel T, Viollet B, Fisslthaler B, Preissner KT, et al. AMPK α 2 subunit is involved in platelet signaling, clot retraction, and thrombus stability. Blood. 2010 Sep 23;116(12):2134-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558612> DOI: 10.1182/blood-2010-04-279612
6. Zaid Y, Senhaji N, Naya A, Fadainia C, Kojok K. PKCs in thrombus formation. Pathol Biol (Paris). 2015 Dec;63(6):268-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26476932> DOI: 10.1016/j.patbio.2015.09.001
7. Hardy AR, Conley PB, Luo J, Benovic JL, Poole AW, Mundell SJ. P2Y1 and P2Y12 receptors for ADP desensitize by distinct kinase-dependent mechanisms. Blood. 2005 May 1;105(9):3552-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665114> DOI: 10.1182/blood-2004-07-2893

РОЛЬ ПРОТЕЇНКИНАЗ А ТА С У ПОРУШЕННІ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ З КРОВОТЕЧАМИ З ВИРАЗКОЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Делій В. Ю., Сулаєва О. М.

Резюме. З метою встановлення внутрішньоклітинних механізмів порушення агрегації тромбоцитів за умов гострої кровотечі з виразок гастродуоденальної зони проведено аналіз індукованої агрегації тромбоцитів та інгібіторний аналіз на основні ланки сигнальної системи тромбоцита (протеїнкінази А та С) у динаміці (на першу та третю добу перебування у лікарні). Встановлено, що на першу добу перебування у лікарні спостерігається зниження агрегації тромбоцитів на колаген та АДФ порівняно із контролем. У випадках середньої/високої агрегації тромбоцитів зафіксовано зворотний характер агрегатограм, що асоційовано із ризиком розвитку повторної кровотечі. На третю добу від початку лікування за умов стабільного гемостазу встановлено відновлення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, що пов'язане в тому числі з тим, що ПККА набуває роль позитивного регулятора внутрішньоклітинної сигнальної системи та підвищує агрегацію тромбоцитів.

Ключові слова: виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, гострі кровотечі, гемостаз, тромбоцити, внутрішньоклітинна сигнальна система тромбоцита, протеїнкінази А і С.

РОЛЬ ПРОТЕИНКИНАЗ А И С В НАРУШЕНИИ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ИЗ ЯЗВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Делий В. Ю., Сулаева О. Н.

Резюме. С целью обнаружения внутриклеточных механизмов нарушения агрегации тромбоцитов у больных с острыми кровотечениями из язв гастродуоденальной зоны проведен анализ индуцированной агрегации тромбоцитов и ингибиторный анализ на основные звенья сигнальной системы тромбоцита (протеинкиназы А и С) в динамике (на первые и третьи сутки госпитализации). Установлено, что на первые сутки госпитализации у больных с кровотечениями из язв гастродуоденальной зоны наблюдается снижение агрегации тромбоцитов на коллаген и АДФ по сравнению с контролем. В случаях средней/высокой агрегации тромбоцитов зафиксирован обратимый характер агрегатограмм, что ассоциировано с риском развития повторного кровотечения. На третьи сутки госпитализации в условиях стабильного гемостаза установлено восстановление уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что связано в том числе с тем, что ПККА приобретает роль положительного регулятора внутриклеточной сигнальной системы и повышает агрегацию тромбоцитов.

Ключевые слова: язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острые кровотечения, гемостаз, тромбоциты, внутриклеточная сигнальная система тромбоцитов, протеинкиназы А и С.

THE ROLE OF PROTEIN KINASE A AND C IN PLATELET DYSFUNCTION AMONG PATIENTS WITH ACUTE GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

Delii V., Sulaieva O.

Abstract. In order to establish signaling mechanisms of platelet dysfunction among patients with acute gastroduodenal ulcer bleeding the assessment of agonist-induced platelet aggregation was performed by means of the spectrophotometric method and inhibitory method at the time of hospitalization of patients and the third day after. It has been shown that on the first day of hospitalization the level of collagen- and ADP- induced platelet aggregation was decreased among patients with acute gastroduodenal ulcer bleeding in comparison with the control

group. In cases of medium/high level of platelet aggregation, the reverse aggregation graph was recorded that was associated with the risk of recurrent bleeding. On the third day after hospitalization, the rise of ADP-induced platelet aggregation was found on account of PKA becomes a positive regulator of platelet intracellular signaling system.

The assessment of induced platelet aggregation among patients with acute gastroduodenal ulcer bleeding compared with the control group allowed to discover a double decreased platelet aggregation to ADP ($p=0.004$) and 4.5-times decreased platelet aggregation to collagen ($p=0.0001$). The characteristics of aggregation graphs to ADP have shown partially inverse and inverse platelet aggregation, that was widely spread among patients with medium/high level of platelet aggregation. The previous issue has been associated with reverse and partially reverse aggregation graphs to collagen. Moreover, the highest rate of recurrent bleeding was found among patients with medium/high level of platelet aggregation to collagen ($p=0.02$) which was featured by a long latency period. The scrutiny also has revealed the correlation between ADP and collagen-induced platelet aggregation ($r=0.28$; $p=0.01$), which indicates that platelet dysfunction takes place in the intracellular signaling system.

On the first day of hospitalization no effect of PK A inhibitor on ADP-induced platelet aggregation was detected ($p=0.71$). The examination of effect of PK C inhibitor on ADP-induced platelet aggregation also has revealed no effect ($p=0.57$). In addition to the level of platelet aggregation inhibitors did not influence the characteristics of aggregation graphs.

The comparison of ADP- and collagen-induced platelet aggregation in dynamics (on the first and the third days of hospitalization) has shown 2-times growth of platelet aggregation to ADP ($p<0.05$) and no changes of collagen-induced platelet aggregation ($p=0.59$).

On the third day of hospitalization the increase in the effect of PK A inhibitor on ADP-induced was recorded ($p<0.05$). The study of the effects of PK C inhibitor on ADP-induced platelet aggregation has revealed no differences ($p=0.69$).

Key words: gastroduodenal ulcer, acute bleeding, hemostasis, platelets, platelet signaling system, protein kinases (A and C).

Рецензент – проф. Костенко В. О.
Стаття надійшла 23.09.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-85-89

УДК 616.36-002.2-022.7:578.833.2+616.333-008.6+616.33 022.7: 579.835.12+ 616 -008.9

Дербак М. А., Данканич Є. Е., Ганич О. Т.

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА ТА ГЕЛІКОБАКТЕРНА ІНФЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З РІЗНИМ ТРОФОЛОГІЧНИМ СТАТУСОМ ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород)

morika1415@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Наукове дослідження виконано в рамках НДР № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», № державної реєстрації: 0115U001103, а також загальнонакафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «УжНУ».

Вступ. На сьогоднішній день досягнуто значні успіхи у вивченні етіопатогенезу, методів діагностики та лікування хронічних захворювань печінки. Та хронічний гепатит С (ХГС) надалі залишається актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я [1,2]. За оцінками експертів ВООЗ на ХГС хворіють близько 150 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С (ВГС) [1,2,3]. Медичне та соціальне значення ХГС зумовлене його значною поширеністю, різноманітністю клінічних ознак, високою імовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень [4,5,6,1,7]. Широке розповсюдження ХГС часто веде до поєданого його перебігу із іншими хворобами шлунково-кишкового тракту, особливо верхніх відділів [8,9].

Так, особливий інтерес, у цьому контексті, представляє гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Всесвітньою організацією гастроентерологів ГЕРХ визнана захворюванням XXI століття, яке зустрічається від 20 до 50% населення земної кулі і

має чітку тенденцію до зростання [2,7,9,10,11]. На сьогодні ГЕРХ розглядають як хронічне рецидивуюче захворювання, яке обумовлено порушенням моторно-евакуаторної функції гастродуоденальної зони і характеризується спонтанним і/або постійно повторюваним закиданням у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, що веде до ураження дистального відділу стравоходу [4,12,13,14]. Характерною рисою ГЕРХ є те, що разом з основними симптомами (печія, відрижка) можливі позастравохідні прояви (бронхолегеневі, кардіологічні, стоматологічні, отоларингологічні), які ускладнюють її діагностику [13,14,15].

Основним методом діагностики ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) гастродуоденальної зони (ГДЗ) є ендоскопічне обстеження – фіброєзофагогастро-дуоденоскопія (ФЕГДС). Однак, у інфекційних хворих ФЕГДС проводиться лише за життєвими показами, у випадку розвитку шлунково-кишкової кровотечі, тоді як більш ранні клінічні прояви залишаються поза увагою.

Отже, патологія гастродуоденальної зони, яка виникає при ХГС, вивчена не достатньо.

Мета дослідження. Вивчити частоту гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та поширеність гелікобактерної інфекції у хворих на ХГС з різним трофологічним статусом.

Об'єкт і методи дослідження. Це проспективне відкрите дослідження проведене на кафедрі пропе-