

Pressure Wound Therapy for Postsurgical Patients in Long-term Acute Care. *Advances in Skin & Wound Care*, 22 (3), 122–127. doi: 10.1097/01.asw.0000305452.79434.d9

14. Larichev, A. (2014). At the Beginning of Vacuum Therapy: from the Blood-Sucking Cups to the Bier-Klapp Method. *Negative Pressure Wound Therapy*, 1 (1), 5–9.

Дата надходження рукопису 26.04.2016

Велигоцкий Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра эндоскопии и хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: a-n-veligotsky@rambler.ru

Савицкий Роман Владимирович, ассистент, кафедра эндоскопии и хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: rvsdok@gmail.com

Довженко Алексей Николаевич, доцент, кафедра эндоскопии и хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: alex.dovgen@yandex.ru

УДК: 616.831-005.4-02:616.12-005.7]-073.756.8

ПРЕДИКТОРИ ГЕМОРАГІЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ПРИ КАРДІОЕМБОЛІЧНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬГІ

© Н. Р. Сохор, С. І. Шкробот, М. С. Мисула, О. Р. Ясній

*Обстежено 125 хворих з кардіоемболічним ішемічним інсультом (КЕІ). Встановлено, що для прогнозування геморагічної трансформації при КЕІ в якості додаткових маркерів доцільно використовувати вміст АФК+-лейкоцитів та активність катепсину D у сироватці крові на першу добу захворювання. Вміст АФК+-лейкоцитів у периферичній крові, вищий, ніж 40 % від загальної кількості лейкоцитів, зростання загальної активності катепсину D, вище, ніж 4,5 та вільної активності катепсину D, більше, ніж 3,5 нмоль тирозину/(хв. *мг білка) можуть бути предикторами розвитку геморагічних ускладнень*

Ключові слова: кардіоемболічний інсульт, гострий період, геморагічна трансформація, катепсин D, АФК+-лейкоцити, окисний стрес

Aim. To specify the role of certain clinical factors, active forms of oxygen (AFO) and Cathepsin D as predictors of hemorrhagic transformation occurring at cardioembolic ischemic stroke (CEIS).

Methods. Clinical and neurological examination of 125 patients with CEIS in the acute stage was carried out. The number of leukocytes in the stage of apoptosis (ANV+-cells) and necrosis (PI+-cells), the number of leukocytes with high AFO intracellular content (AFO+-cells) and low mitochondrial membrane potential (MMP) (Mito+-cells), and Cathepsin D activity were determined.

Results. Clinical and laboratory characteristics of CEIS in patients with hemorrhagic transformation (HT) were determined. Both severe stroke, and disorders of consciousness, and large stroke volume-heart size, and SBP is over than 170 mm Hg refer to clinical factors associated with HT. The number of AFO+-leukocytes and Cathepsin D activity in blood serum during the first day of the disease should be used as additional markers to predict cardioembolic ischemic stroke hemorrhagic transformation. When the count of AFO+-leukocytes is over than 40 %, along with Cathepsin D total activity, higher than 4.5, and Cathepsin D free activity, higher than 3.5 nmol of tyrosine.

Conclusion. The number of leukocytes with high AFO intracellular content and Cathepsin D activity in blood serum during the first day of cardioembolic ischemic stroke can be predictors of hemorrhagic transformation progress. Determination of hemorrhagic transformation predictors should be carried out before the thrombolytic and anticoagulant therapy

Keywords: cardioembolic stroke, acute stage, hemorrhagic transformation, Cathepsin D, AFO+-leukocytes, oxidative stress

1. Вступ

Геморагічна трансформація (ГТ) погіршує перебіг і функціональний результат ішемічного інсуль-

ту (II) та підвищує відсоток летальних випадків. Частота спонтанної ГТ за даними автопсії складає від 38 % до 71 %, за даними КТ від 13 до 43 %, а відсоток

симптомної ГТ становить 0,6–20 % [1]. ГТ за даними літератури асоціюється з пізнішою реканалізацією оклюзованої артерії, яка виникає через 6 годин після виникнення інсульту. Найчастіше ГТ розвивається при кардіоеMBOLІчному ішемічному інсульті (КЕІ), зокрема, показано, що фібриляція передсердь (ФП) і церебральний емболізм асоціюються з підвищеним ризиком даного ускладнення [2, 3]. ГТ може наступати в результаті двох процесів: петехіального просочування і внутрішньомозкової (вторинної) гематоми.

ГТ обмежує використання системної тромболітичної терапії [4], яка відповідно до рекомендацій European Stroke Organization і American Stroke Association, є найбільш ефективним і безпечним методом реперфузійної терапії при ІІ в разі застоювання її у найбільш ранні терміни від початку захворювання. ГТ виникає спонтанно і навіть частіше у хворих, які отримували антикоагулянти по відношенню до пацієнтів, яким проводилася тромболітична терапія. У пацієнтів, яким не застосовували антикоагулянти чи системний тромболізис, ГТ рідко виникає протягом перших шести годин після розвитку КЕІ. ГТ у цих випадках трапляється протягом перших декількох днів (здебільшого 4-х). У хворих, що отримували тромболітики, ГТ достовірно частіше виникає протягом перших 24-х годин після проведеного тромболізісу. Значуща ГТ ішемічного вогнища, зазвичай, маніфестує швидким і часто вираженим погіршенням стану пацієнта. Враховуючи все це, важливо передбачити, хто з пацієнтів має високий ризик розвитку ГТ ще до початку антикоагулянтної терапії.

2. Обґрунтування дослідження

Дані літератури свідчать, що ГТ є комплексним і мультифакторіальним феноменом. До найбільш значимих чинників, які сприяють її виникненню, відносяться: великі інфаркти, здебільшого кортикальні, ФП, недостатнє колатеральне кровопостачання, гіперглікемія, знижений вміст тромбоцитів та тригліцеридів, мікро- та макроальбумінурія [5]. Серед інших чинників, роль яких ще не до кінця з'ясована, виділяють: вік хворих, знижена швидкість клубочкової фільтрації, плазмозна концентрація клітинного фібронектину, сироватковий вміст ферритину та цитокінів, проникність гемато-енцефалітичного бар'єру (ГЕБ), варіабельність матриксної металопротеази-9 (ММП-9) [6–11]. Тому для попередження виникнення ГТ та для пошуку нових методів лікування, важливим є встановлення її основних патогенетичних механізмів і предикторів розвитку.

3. Мета роботи

Уточнення ролі деяких клінічних чинників, активних форм кисню та катепсину D як предикторів геморагічної трансформації при КЕІ.

4. Матеріали і методи

Обстежено 125 хворих з встановленим діагнозом КЕІ відповідно до критеріїв TOAST віком

69,61±1,40 років, які знаходились на обстеженні і лікуванні у неврологічних відділеннях Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. КЕІ у каротидному басейні діагностовано у 112 (89,6 %), у вертебро-базиллярному – у 8 (11,1 %) хворих.

Серед причин КЕІ у всіх хворих виявлено ревматичну ФП: постійна форма ФП – у 21 (16,8 %), персистуюча – у 69 (55,2 %), пароксизмальна – у 35 (28,0 %) хворих. Тахісistolічна форма ФП мала місце у 74 (59,2 %), нормосistolічна – у 47 (37,6 %) та брадисistolічна – у 5 (4,0 %) пацієнтів. Постінфарктний кардіосклероз діагностовано у 14 (11,2 %) та протезовані клапани серця – у 2 (1,6 %) хворих. Гіпертонічна хвороба (ГХ) мала місце у 74 (59,2 %) пацієнтів. У 58 (46,4 %) хворих виявлено ІХС та стенокардію напруги, у 17 (13,6 %) хворих – ожиріння І–ІІ ст. 57 (44,8 %) із обстежених хворих отримували антиагреганти постійно, 36 (28,8 %) – епізодично, 7 (5,6 %) приймали антикоагулянти. 41 (32,8 %) хворих постійно приймали гіпотензивні препарати, 26 (20,8 %) – епізодично.

Ступінь порушення неврологічних функцій в динаміці на 1, 7 та 14 добу оцінювали за шкалою Національного Інституту здоров'я США – NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). Діагноз мозкового інфаркту верифікували за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (КТ) (Astelon 4, Toshiba) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) (Siemens, Magnetom Avanto, 1,5 Tl). У відповідності до змін на КТ розміри інфарктного вогнища були наступними: малі (до 10 см³) – у 14 (11,2 %), середні (10–100 см³) – у 80 (64,0 %) та великі (>100 см³) – у 31 (24,8 %) пацієнтів. Середній розмір вогнища становив (83,4±7,8) см³.

Кількість лейкоцитів периферичної крові у стадії апоптозу та некрозу вивчали за допомогою проточного цитофлуориметра EpicsXL (BeckmanCoulter, США) з використанням набору реагентів ANNEXIN V-FITC-kit (Bender Medsystems, Австрія). Анексин V застосовували для виявлення клітин, які вступили в апоптоз (ANV⁺-клітини), пропідій йодид – в якості маркера клітинного некрозу (PI⁺-клітини). Кількість лейкоцитів з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК (АФК⁺-клітини) визначали за допомогою проточної цитофлуориметрії з використанням дихлорфлуоресцеїну діацетату («SigmaAldrich», USA). Кількість клітин зі зниженим мітохондріальним мембранним потенціалом (ММП) (Mito⁺-клітини) визначали за допомогою реагентів MitoCapture™ Mitochondrial Apoptosis Detection Fluorometric Kit («Biovision», США). Порушення стабільності лізосомальних мембран вивчено за допомогою аналізу активності катепсину D в сироватці крові: загальної та вільної за модифікованим методом Dingle J. T. (1971). Визначення лабораторних показників проведено на 1-шу добу та в динаміці на 7-му добу інсульту. Контрольну групу (КГ) склали 34 особи, репрезентативні за віком і статтю по відношенню до хворих з КЕІ.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакету статистичного аналізу Statistica 8. Порівняння вибірок здійснено з застосуванням критерію Стьюдента (t).

5. Результати дослідження

Геморагічна трансформація зустрічалася у 31 (24,8 %) випадках. У 27 хворих ГТ виникала за петехіальним типом, в 4 – за типом вторинної гематоми. У всіх пацієнтів з ГТ діагностовано поєднання постійної тахістолічної форми ФП і ГХ. ГТ розвинулася у хворих з локалізацією інфарктного вогнища у каротидному басейні. У всіх випадках ГТ діагностовано тяжкі (у 28) та середньо-тяжкі (у 3 хворих) інсульти за NIHSS. Також у 15 з цих пацієнтів при поступленні відмічалися розлади свідомості (у 6 – психомоторне збудження, у 4 – оглушення, у 5 – сопор). У пацієнтів з ГТ в дебюті інсульту спостерігався достовірно вищий рівень АТ у порівнянні з хворими без ГТ. САТ у хворих з ГТ склав (181,1±2,6), ДАТ – (109,2±2,3) мм рт. ст., без ГТ – (170,1±3,10), ДАТ – (100,4±2,0) мм рт. ст.

Встановлено достовірно вищу важкість інсульту за шкалою NIHSS та повільніше зменшення неврологічного дефіциту протягом гострого періоду у хворих з ГТ по відношенню до інших пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Тяжкість КЕІ на 1-шу, 7-му та 14-ту добу за шкалою NIHSS в залежності від наявності ГТ (M±m)

Доба інсульту	NIHSS, бали	
	Хворі без ГТ (n=94)	Хворі з ГТ (n=31)
1-ша	9,87±0,84	12,67±1,12*
7-ма	8,81±0,82	11,33±1,29*
14-та	6,62±0,73	9,47±0,85*

Примітка: * – показники достовірні по відношенню до значень хворих без ГТ (p<0,01)

За даними КТ та МРТ у хворих з КЕІ вогнища ішемії здебільшого візуалізувалися у кірково-підкіркових відділах тім'яної та тім'яно-скроневої ділянок – у 70 (56,0 %) випадках. Інфаркт у ділянці підкіркових ядер діагностовано у 42 (33,6 %), у потиличній частці – у 5 (4,0 %) – та у мозочку – у 8 (6,4 %) пацієнтів. Розміри інфарктного вогнища були наступними: малі (до 10 см³) – у 14 (11,2 %), середні (10–100 см³) – у 80 (64,0 %) та великі (>100 см³) – у 31 (24,8 %) пацієнтів. Середній розмір вогнища становив (83,4±7,8) см³. Одне вогнище виявлено у 110 (88,0 %), два – у 10 (8,0 %) та три – у 5 (4,0 %) хворих. Набряк навколо вогнища відмічався у 35 (28,0 %) хворих (у 17 з ГТ), зміщенням серединних структур – у 12 (9,6 %) з них у 10 з ГТ. Ознаки ДЕ діагностовано у 64 (51,2 %) хворих. Кісти виявлені у 28 (22,4 %) хворих з КЕІ, що свідчить про високу частоту «німих» інфарктів у пацієнтів з ФП. Розширення бокових шлуночків відмічалось у 41 (32,8 %) пацієнтів, середній розмір стано-

вив 9,84±0,56 мм. Ознаки атрофії кори виявлено у 32 (25,6 %) хворих. У хворих з ГТ діагностовано достовірно більші розміри інфаркту у порівнянні з пацієнтами без ГТ (середній розмір склав 95,2±4,1 см³, у хворих без ГТ – 80,1±3,4 см³, (p<0,01). Набряк навколо вогнища та зміщення серединних структур частіше діагностувалися у хворих з ГТ у порівнянні з іншими пацієнтами (відповідно у 17 та у 12 випадках).

Встановлено, що у хворих з КЕІ на 1-шу добу достовірно зростає вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу і лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК по відношенню до КГ (табл. 2). Вміст ANV⁺ та PI⁺ клітин перевищував значення КГ відповідно у 5,71 та 14,76 рази, кількість АФК⁺-клітин – у 3,12 рази. Спостерігалось достовірне підвищення кількості лейкоцитів зі зниженим ММР у порівнянні з КГ (у 2,93 рази).

Таблиця 2

Вміст ANV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- та Mito⁺-клітин у КГ та хворих з КЕІ на 1-шу добу (M±m)

Показник	КГ (n=34)	Хворі з КЕІ (n=60)	
		Доба інсульту	
		1-ша	7-ма
ANV ⁺ -клітини, %	5,12±1,31	29,24±1,12*	31,75±1,99*
PI ⁺ -клітини, %	0,13±0,03	1,92±0,11*	1,76±0,16*
АФК ⁺ -клітини, %	12,15±2,04	39,12±2,86*	34,65±2,64*
Mito ⁺ -клітини, %	4,52±0,25	13,23±0,53*	12,75±1,25*

Примітка: * – показники достовірно відрізняються по відношенню до значень КГ (p<0,001)

У пацієнтів з ГТ у порівнянні з іншими хворими на 1-шу добу діагностовано достовірно вищий рівень циркулюючих лейкоцитів у стадії апоптозу та АФК⁺-клітин (табл. 3). У всіх пацієнтів з ГТ вміст лейкоцитів з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК у периферичній крові був більше 40 %. Кількість PI⁺- та Mito⁺-клітин при ГТ достовірно не перевищувала значення хворих без ГТ.

При повторному аналізі у динаміці встановлено, що у хворих з КЕІ на 7-му добу кількість клітин у стадії апоптозу, некрозу, АФК⁺- та Mito⁺-клітин достовірно не змінювалася. У хворих без ГТ на 7-му добу достовірно знижувався вміст PI⁺- та Mito⁺-клітин у порівнянні з 1-ою добою (табл. 3). Кількість ANV⁺- та АФК⁺-клітин у цих пацієнтів достовірно не змінювалася. У пацієнтів з ГТ на 7-му добу, коли вже повністю сформована інфаркт-гематома, виявлено достовірно вищу кількість ANV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- та Mito⁺-клітин у порівнянні з хворими без ГТ. Одночасно встановлено, що у хворих з ГТ на 7-му добу достовірно зростала кількість цих клітин у порівнянні з 1-ою добою.

При КЕІ на 1-шу добу II відмічалися достовірно вищі у порівнянні з КГ показники загальної (3А) та вільної активності (ВА) катепсину D, що свідчило про зростання проникності лізосомальних мембран (p<0,01). У КГ 3А склала – (0,42±0,08), ВА – (0,17±0,05), при КЕІ – (3,66±0,66)

та $(2,25 \pm 0,44)$ нмоль тирозину/(хв.*мг білка) відповідно. Достовірно вищі значення катепсинової активності виявлено у пацієнтів з ГТ (табл. 4). ЗА катепсину D коливалася від 4,55 до 5,62, ВА – від 3,59 до 4,25 нмоль тирозину/(хв.*мг білка) у порівнянні з іншими хворими без ГТ. Встановлено, що у всіх хворих з ГТ загальна активність катепсину D була вищою, ніж 4,5, а вільна активність катепсину D – вищою, ніж 3,5 нмоль тирозину/(хв.*мг білка).

Таблиця 3

Вміст ANV⁺, PI⁺, АФК⁺ та Mito⁺ -клітин у хворих з KEI з ГТ на 7-му добу (M±m)

Показник	Доба KEI	Група хворих	
		Без ГТ (n=35)	З ГТ (n=25)
ANV ⁺ -клітини, %	1-ша	27,31±1,28	33,52±1,09*
	7-ма	31,72±1,47 ¹	46,41±1,79* ¹
PI ⁺ -клітини, %	1-ша	1,88±0,15	1,48±0,25
	7-ма	1,56±0,09 ¹	2,07±0,14* ¹
АФК ⁺ -клітини, %	1-ша	33,39±1,47	46,19±1,86* ¹
	7-ма	32,60±2,27	42,60±1,17*
Mito ⁺ -клітини, %	1-ша	13,33±0,39	13,52±0,45
	7-ма	11,60±0,59 ¹	15,10±0,42* ¹

Примітки:

* – показники достовірно відрізняються по відношенню до значень хворих без ГТ ($p < 0,001$);

¹ – показники достовірно відмінні по відношенню до показників на 1-шу добу ($p < 0,001$)

Таблиця 4

Загальна та вільна активність катепсину D у хворих з KEI на 7-му добу (M±m)

Показник	Доба інсульту	Група хворих	
		Без ГТ (n=35)	З ГТ (n=25)
ЗА катепсину D, нмоль тирозину/(хв.*мг білка)	1-ша	3,02±0,20	5,29±0,26*
	7-ма	1,56±0,09 ¹	3,41±0,27* ¹
ВА катепсину D, нмоль тирозину/(хв.*мг білка)	1-ша	1,97±0,19	3,95±0,18*
	7-ма	0,92±0,51 ¹	2,75±0,15* ¹

Примітки:

* – показники достовірно відрізняються по відношенню до значень хворих без ГТ ($p < 0,01$);

¹ – показники достовірно відмінні по відношенню до показників на 1-шу добу ($p < 0,01$)

На 7-му добу KEI спостерігалася достовірне зниження активності катепсину D у порівнянні з 1-ою добою, при цьому ЗА складала $(2,69 \pm 0,29)$, ВА – $(1,32 \pm 0,20)$ тирозину/(хв.*мг білка) ($p < 0,01$).

У пацієнтів з ГТ показники катепсинової активності залишалися на достовірно вищому рівні у порівнянні з іншими хворими ($p < 0,05$).

6. Обговорення результатів дослідження

Отримані нами дані засвідчили, що у пацієнтів з ГТ у порівнянні з іншими хворими спостерігаються достовірно вищі показники САТ в дебюті, більша

тяжкість інсульту за шкалою NIHSS, більші розміри інфаркту, наявність набряку за даними нейровізуальних методів обстеження, що узгоджується з результатами інших досліджень [4]. ГТ часто відбувається в сірій речовині, особливо в корі головного мозку, через її значну колатеральну циркуляцію, яка сприяє наростанню реперфузійного пошкодження. Інфаркти сірої речовини, які часто виникають в результаті оклюзії великої артерії, можуть привести до масивного набряку, що посилює ішемічне ушкодження при стисненні оточуючих кровоносних судин.

Встановлено, що у пацієнтів з ГТ у порівнянні з іншими хворими достовірно збільшувався рівень циркулюючих лейкоцитів у стадії апоптозу та АФК⁺-клітин. При ГТ вміст лейкоцитів з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК у периферичній крові був більше 40 %. Рівень PI⁺- та Mito⁺-клітин при ГТ достовірно не відрізнявся від значень інших хворих. Наведені дані вказують на перевагу апоптичних механізмів загибелі клітин при ГТ над некрозом. ГТ, як правило, зумовлена реперфузією у вогнище некрозу, з наступним набряком навколо ураженої ділянки, а також про наявність внутрішньоклітинного окисного стресу у хворих з ГТ. Відсутність достовірної різниці між кількістю Mito⁺-клітин у хворих з ГТ та без неї на 1-шу добу може бути зумовлена тим, що описані вище зміни ще не встигають розвинути протягом даного часового проміжку. Ми також припускаємо, що важливу роль у підвищенні проникності ГЕБ та виникненні ГТ відіграють саме внутрішньоклітинні АФК. Це може виникати в результаті того, що АФК поряд з іншими чинниками сприяють переходу неактивної ММП-9 в її активну форму.

При ГТ на 1-шу та 7-му добу спостерігалися достовірно вищі значення активності катепсину D у порівнянні з пацієнтами без ГТ, що свідчило про порушення проникності лізосомальних мембран та активацією катепсинового протеолізу. Попередніми дослідженнями було показано важливу роль зростання проникності ГЕБ у розвитку ГТ. Церебральний мікросудинний ендотеліальний судинний матрикс (ЕСМ) складається з колагену IV типу, ламініну, фібронектину, протеогліканів сульфату гепарину (ГСПГ) та інших глікопротеїнів [12]. Серед них ГСПГ перлекана знаходиться на поверхні ендотелію, мікросудинному ЕСМ і позасудинних вузлах, підтримуючи клітинну функцію [13]. Поступова втрата мікросудинного колагену IV типу, ламініну і фібронектину при оклюзії середньої мозкової артерії у приматів корелює з підвищеною проникністю і ГТ [14].

Вважається, що саме катепсини генеруються на ранній стадії осередкової ішемії і сприяють швидкому руйнуванню ГСПГ мікросудинної матриці, яка відокремлює інші компоненти, тим самим зменшуючи мікросудинну цілісність [15]. Реперфузійно-індуковане пошкодження приводиться в дію після формування вільних радикалів в безпосередній близькості від кровоносних судин. ММП та ефективні протеази

активуються при зростанні рівня АФК, які руйнують колаген і ламінін в базальній пластинці. Деградація цих структурних білків порушує цілісність судинної стінки і проникність ГЕБ [16]. Крім того, встановлено інший механізм дії катепсинів, пов'язаний з активацією ними матриксних металопротеаз. Доведено, що існує взаємозв'язок між калпаїном, катепсином В та ММП-9 [17]. Активація ММП-9 також підвищує проникність ГЕБ, в результаті деградації основних мікросудинних ГСПГ компонентів, включаючи перлекан, посилює запальну інфільтрацію, набряк мозку і збільшення розмірів інфаркту після реперфузійного пошкодження [18].

Таким чином, отримані нами дані підтвердили роль деяких клінічних чинників, що сприяють розвитку ГТ і засвідчили, що активність катепсину D та вміст лейкоцитів з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних АФК в сироватці крові на 1-шу добу КЕІ можуть бути предикторами ГТ.

7. Висновки

1. До клінічних чинників, що асоціювалися з виникненням ГТ, відносилися: тяжкий інсульт, розлади свідомості при поступленні, поєднання ФП з гіпертонічною хворобою, високий АТ в дебюті (САТ вище 170 мм рт. ст.).

2. Для прогнозування геморагічної трансформації кардіоемболічного ішемічного інсульту в якості додаткових маркерів доцільно використовувати вміст АФК⁺-лейкоцитів та активність катепсину D у сироватці крові на першу добу захворювання. Вміст АФК⁺-лейкоцитів у периферичній крові, вищий, ніж 40 % від загальної кількості лейкоцитів та достовірно вищий по відношенню до інших хворих показники катепсинової активності (загальної активності вище, ніж 4,5 і вільної – вище, ніж 3,5 нмоль тирозину/(хв.*мг білка) можуть бути предикторами розвитку геморагічних ускладнень.

Література

1. Bang, O. Y. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke [Text] / O. Y. Bang, J. L. Saver, S. J. Kim, G.-M. Kim, C.-S. Chung, B. Ovbiagele et. al // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, Issue 8. – P. 2235–2239. doi: 10.1161/strokeaha.110.604603
2. Tan, S. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis [Text] / S. Tan, D. Wang, M. Liu, S. Zhang, B. Wu, B. Liu // *Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 261, Issue 5. – P. 905–912. doi: 10.1007/s00415-014-7297-8
3. Nogueira, R. G. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients [Text] / R. G. Nogueira, R. Gupta, T. G. Jovin, E. I. Levy, D. S. Liebeskind, O. O. Zaidat et. al // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2014. – Vol. 7, Issue 1. – P. 16–21. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010743
4. Zhang, J. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges [Text] / J. Zhang,

Y. Yang, H. Sun, Y. Xing // *Ann Transl Med*. – 2014. – Vol. 2, Issue 8. – P. 81. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.08

5. Campos, M. Combining statins with tissue plasminogen activator treatment after experimental and human stroke: a safety study on hemorrhagic transformation [Text] / M. Campos, L. García-Bonilla, M. Hernández-Guillamon, V. Barceló, A. Morancho, M. Quintana et. al // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 19, Issue 11. – P. 863–870. doi: 10.1111/cns.12181

6. Inzitari, D. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death [Text] / D. Inzitari, B. Giusti, P. Nencini, A. M. Gori, M. Nesi, V. Palumbo et. al // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, Issue 10. – P. 2901–2903. doi: 10.1161/strokeaha.113.002274

7. Hoffmann, A. MRI blood-brain barrier permeability measurements to predict hemorrhagic transformation in a rat model of ischemic stroke [Text] / A. Hoffmann, J. Bredno, M. F. Wendland, N. Derugin, J. Hom, T. Schuster et. al // *Translational Stroke Research*. – 2012. – Vol. 3, Issue 4. – P. 508–516. doi: 10.1007/s12975-012-0212-7

8. Nikiforova-Postnikova, T. A. Blood serum cytokines as predictors of hemorrhagic transformation of ischemic stroke [Text] / T. A. Nikiforova Postnikova, B. M. Doronin, S. A. Peskov // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova*. – 2014. – Vol. 114. – P. 20–26.

9. Lee, J.-H. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation [Text] / J.-H. Lee, K.-Y. Park, J.-H. Shin, J.-K. Cha, H.-Y. Kim, J.-H. Kwon et. al // *European Neurology*. – 2010. – Vol. 64, Issue 4. – P. 193–200. doi: 10.1159/000319048

10. Choi, K.-H. The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke [Text] / K.-H. Choi, M.-S. Park, J.-T. Kim, T.-S. Nam, S.-M. Choi, B.-C. Kim et. al // *European Journal of Neurology*. – 2011. – Vol. 19, Issue 4. – P. 570–577. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03564.x

11. Lee, J.-G. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke [Text] / J.-G. Lee, K. B. Lee, I.-M. Jang, H. Roh, M.-Y. Ahn, H.-Y. Woo, H.-W. Hwang // *Cerebrovascular Diseases*. – 2013. – Vol. 35, Issue 1. – P. 53–59. doi: 10.1159/000345087

12. Zehendner, C. M. Studying the neurovascular unit: an improved blood-brain barrier model [Text] / C. M. Zehendner, H. J. Luhmann, C. R. Kuhlmann // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2009. – Vol. 29, Issue 12. – P. 1879–1884. doi: 10.1038/jcbfm.2009.103

13. Adams, R. A. Fibrin mechanisms and functions in nervous system pathology [Text] / R. A. Adams, M. Passino, B. D. Sachs et. al // *Mol Interv*. – 2004. – Vol. 4, Issue 3. – P. 163–176.

14. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier [Text] / N. J. Abbott, L. Rönnbäck, E. Hansson // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2006 – Vol. 7, Issue 1. – P. 41–53. doi: 10.1038/nrn1824

15. Raptis, S. Z. Serine Protease Cathepsin G Regulates Adhesion-Dependent Neutrophil Effector Functions by Modulating Integrin Clustering [Text] / S. Z. Raptis, S. D. Shapiro, P. M. Simmons, A. M. Cheng, C. T. N. Pham // *Immunity*. – 2005. – Vol. 22, Issue 6. – P. 679–691. doi: 10.1016/j.immuni.2005.03.015

16. Fukuda, S. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix [Text] / S. Fukuda // Stroke. – 2004. – Vol. 35, Issue 4. – P. 998–1004. doi: 10.1161/01.str.0000119383.76447.05

17. Tsubokawa, T. Cathepsin and Calpain Inhibitor E64d Attenuates Matrix Metalloproteinase-9 Activity After Focal Cerebral Ischemia in Rats [Text] / T. Tsubokawa, I. Solaroglu, H. Yatsushige, J. Cahill, K. Yata, J. H. Zhang // Stroke. – 2006. – Vol. 37, Issue 7. – P. 1888–1894. doi: 10.1161/01.str.0000227259.15506.24

18. Kelly, P. J. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke: the Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) study [Text] / P. J. Kelly, J. D. Morrow, M. Ning, W. Koroshetz, E. H. Lo, E. Terry et. al. // Stroke. – 2008. – Vol. 39, Issue 1. – P. 100–104. doi: 10.1161/strokeaha.107.488189

References

1. Bang, O. Y., Saver, J. L., Kim, S. J., Kim, G.-M., Chung, C.-S., Ovbiagele, B. et. al (2011). Collateral Flow Averts Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. Stroke, 42 (8), 2235–2239. doi: 10.1161/strokeaha.110.604603

2. Tan, S., Wang, D., Liu, M., Zhang, S., Wu, B., Liu, B. (2014). Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. Journal of Neurology, 261 (5), 905–912. doi: 10.1007/s00415-014-7297-8

3. Nogueira, R. G., Gupta, R., Jovin, T. G., Levy, E. I., Liebeskind, D. S., Zaidat, O. O. et. al. (2014). Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. Journal of NeuroInterventional Surgery, 7 (1), 16–21. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010743

4. Zhang, J., Yang, Y., Sun, H., Xing, Y. (2014). Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. Ann Transl Med., 2 (8), 81. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.08

5. Campos, M., García-Bonilla, L., Hernández-Guillamon, M., Barceló, V., Morancho, A., Quintana, M. et. al. (2013). Combining Statins with Tissue Plasminogen Activator Treatment After Experimental and Human Stroke: A Safety Study on Hemorrhagic Transformation. CNS Neuroscience & Therapeutics, 19 (11), 863–870. doi: 10.1111/cns.12181

6. Inzitari, D., Giusti, B., Nencini, P., Gori, A. M., Nesi, M., Palumbo, V. et. al. (2013). MMP9 Variation After Thrombolysis Is Associated With Hemorrhagic Transformation of Lesion and Death. Stroke, 44 (10), 2901–2903. doi: 10.1161/strokeaha.113.002274

7. Hoffmann, A., Bredno, J., Wendland, M. F., Derugin, N., Hom, J., Schuster, T. et. al. (2012). MRI Blood-Brain Barrier

Permeability Measurements to Predict Hemorrhagic Transformation in a Rat Model of Ischemic Stroke. Translational Stroke Research, 3 (4), 508–516. doi: 10.1007/s12975-012-0212-7

8. Nikiforova-Postnikova, T. A., Doronin, B. M., Peskov, S. A. (2014). Blood serum cytokines as predictors of hemorrhagic transformation of ischemic stroke. Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova, 114, 20–26.

9. Lee, J.-H., Park, K.-Y., Shin, J.-H., Cha, J.-K., Kim, H.-Y., Kwon, J.-H. et. al. (2010). Symptomatic Hemorrhagic Transformation and Its Predictors in Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation. European Neurology, 64 (4), 193–200. doi: 10.1159/000319048

10. Choi, K.-H., Park, M.-S., Kim, J.-T., Nam, T.-S., Choi, S.-M., Kim, B.-C. et. al. (2011). The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke. European Journal of Neurology, 19 (4), 570–577. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03564.x

11. Lee, J.-G., Lee, K. B., Jang, I.-M., Roh, H., Ahn, M.-Y., Woo, H.-Y., Hwang, H.-W. (2013). Low Glomerular Filtration Rate Increases Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. Cerebrovascular Diseases, 35 (1), 53–59. doi: 10.1159/000345087

12. Zehendner, C. M., Luhmann, H. J., Kuhlmann, C. R. (2009). Studying the neurovascular unit: an improved blood-brain barrier model. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 29 (12), 1879–1884. doi: 10.1038/jcbfm.2009.103

13. Adams, R. A., Passino, M., Sachs, B. D. et. al. (2004). Fibrin mechanisms and functions in nervous system pathology. Mol Interv., 4 (3), 163–176.

14. Abbott, N. J., Rönnbäck, L., Hansson, E. (2006). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nature Reviews Neuroscience, 7 (1), 41–53. doi: 10.1038/nrn1824

15. Raptis, S. Z., Shapiro, S. D., Simmons, P. M., Cheng, A. M., Pham, C. T. N. (2005). Serine Protease Cathepsin G Regulates Adhesion-Dependent Neutrophil Effector Functions by Modulating Integrin Clustering. Immunity, 22 (6), 679–691. doi: 10.1016/j.immuni.2005.03.015

16. Fukuda, S. (2004). Focal Cerebral Ischemia Induces Active Proteases That Degrade Microvascular Matrix. Stroke, 35 (4), 998–1004. doi: 10.1161/01.str.0000119383.76447.05

17. Tsubokawa, T., Solaroglu, I., Yatsushige, H., Cahill, J., Yata, K., Zhang, J. H. (2006). Cathepsin and Calpain Inhibitor E64d Attenuates Matrix Metalloproteinase-9 Activity After Focal Cerebral Ischemia in Rats. Stroke, 37 (7), 1888–1894. doi: 10.1161/01.str.0000227259.15506.24

18. Kelly, P. J., Morrow, J. D., Ning, M., Koroshetz, W., Lo, E. H., Terry, E. et. al. (2007). Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase-9 in Acute Ischemic Stroke: The Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) Study. Stroke, 39 (1), 100–104. doi: 10.1161/strokeaha.107.488189

Дата надходження рукопису 18.05.2016

Сохор Наталія Романівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Воли, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: sokhor@mail.ru

Шкробот Світлана Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: svitlana-2006@mail.ru

Мисула Маріанна Сергіївна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: mariannamysula@gmail.com

Ясній Оксана Романівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

УДК 612.887:612.13.:615.47:615.451.1

ВПЛИВ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПІД ЧАС КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ УЛЬТРАФІЛЬТРАЦІЇ КРОВІ ТА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ПЕРВИННОГО ЗАПОВНЕННЯ АПАРАТУ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ

© О. М. Клигуненко, В. В. Яровенко

У 115 хворих, яким проводили операції на серці в умовах штучного кровообігу, досліджено вплив первинного заповнення контуру апарату штучного кровообігу різними синтетичними колоїдами та ультрафільтрації крові на маркери запалення. Встановлено, що ультрафільтрація крові підвищує видалення з циркуляції прозапальних цитокінів та забезпечує зростання протизапального IL 10. Це зменшує кількість ускладнень та тривалість лікування

Ключові слова: штучний кровообіг, операції на серці, цитокіни, гідроксиетилкрохмаль 130/0,4, модифікований желатин, ультрафільтрація

***Aim of the given research** is to evaluate the influence of blood ultrafiltration during cardiopulmonary bypass (CPB) with primary circuit filling by various colloidal solutions on systemic inflammatory response markers in adult patients after heart valve replacement.*

***Materials and methods.** The study included 115 patients after heart valve replacement. They were randomly assigned into four groups depending on the type of fluid to fill the cardiopulmonary bypass (CPB) and blood ultrafiltration use. The first group (n=37) received modified gelatine 4 % solution for CPB filling. Hydroxyethylstarch 130/0,4 was administered in the original volume filling for the third group of patients (n=35). Blood ultrafiltration prior to CPB finishing was carried out in patients of second group (n=21) and fourth group (n=22). The inflammatory markers concentration (IL-1 α , IL-6, TNF- α , IL-10) were studied in serum samples before intubation (1), after CPB finishing (2) and on the first day after surgery (3). The levels measurement (IL-1 α , IL-6, TNF- α , IL-10) was carried out using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Diacclone). Statistical data analysis was carried out using Statistica 6.0 with Schapiro, Wilkie, Wilcoxon, Kruskal-Wallis criteria (ANOVA by rank test). The value of $p < 0.05$ was considered as reliable.*

***Results.** Any significant differences between groups in distribution according to age, male and female ratio, patients preoperative clinical status, CPB duration, and aortic clamp were not detected. Results have shown, that the TNF α and IL 6 levels in serum after CBP finishing and on the first day after surgery were considerably lower in the fourth group of patients. The IL-10 concentration in the fourth group was considerably higher after CBP and during the first day after surgery. The number of leukocytes increased in all groups, but it was considerably lower in the fourth group after CBP and during the first day after surgery. Besides, this group required shorter time of ventilation ($p=0,0000$), inotropic agents administration ($p=0,02$), intensive therapy unit ($p=0,0018$) and hospitalization ($p=0,016$), comparing with the other groups.*

***Conclusion.** It has been found, that ultrafiltration removes from the circulating inflammatory cytokines and increases anti-inflammatory IL 10 level. It reduces the treatment duration and the number of complications*

***Keywords:** cardiopulmonary bypass, heart surgery, cytokines, Hydroxyethylstarch 130/0,4, modified gelatine, ultrafiltration*

1. Вступ

У загальній структурі поширеності хвороб досить гостро стоїть проблема набутих вад серця, їх

частота не зменшується і становить близько 25 % від усіх захворювань серцево-судинної системи, поступаючи лише артеріальної гіпертензії та ішемічної