

тикул Меккеля, в 3-х - энтерокиста, на полипоз тонкої кишки і лимфосаркому товстої кишки пришлось по 1 наблюдению. Количество интраоперационно выявленных анатомических причин кишечной инвагинации у детей до 1 года и старше 1 года существенно не отличалась. Во время оперативных вмешательств по поводу рецидива кишечной инвагинации ни в одном случае анатомических причин, которые могли вызвать инвагинацию, не обнаружено. Анатомические причины не являются основными в возникновении кишечной инвагинации у детей старше 1 года и в случаях рецидивов инвагинации, поэтому эти случаи не могут рассматриваться как абсолютные показания к экстренному оперативному вмешательству. Предложены способы удаления дивертикула Меккеля и полипов из кишечника.

Ключевые слова: кишечная инвагинация, анатомические причины, дети.

ANATOMICAL FEATURES AS CAUSES OF INTUSSUSCEPTION IN CHILDREN

Grytsenko Y. M., Grytsenko M. I.

Abstract. Causes of intussusception in children are still unclear. It is probably the anatomical features that require surgical reduction in children aged over one year who have been diagnosed with intussusception and its relapses. Clinicians advocating conservative tactics point out on the low incidence rate of intussusception in clinical practice, including cases of the recurrence of intussusception in children over a year.

The present study aimed at determining the incidence rate of intussusception due to anatomical features in children and elaborating the approach towards its correction.

Through the period from 1986 to 2018, 258 children diagnosed to have intussusception aged from 3 months to 13 years underwent the treatment at the Surgical Pediatric Department, Poltava. The recurrence of intussusception was observed in 17 cases in 12 children. Conservative treatment was performed in 184 patients (71,3%); surgery was performed in 74 children (28,7%). Intussusception due to anatomical features was seen in 17 cases that made up 6,5% of all cases of intussusception and 22,9% of cases treated surgically. The analysis of anatomical causes of intussusception has shown that 12 cases were due to Meckel's diverticulum, 3 cases were due to enterocyst, 1 case was due to developed due to each of those conditions as intestinal polyposis and rectal lymphosarcoma. By their age, children with intussusception due to anatomical features can be distributed into the following groups: patients under a year – 8 children (47,1%), patients from 1 to 3 years – 5 children (29,4%) and over 3 years – 4 children (23,5%). The number of cases due to anatomical features found out during the operation in the children under 1 year and over 1 year did not significantly differ.

4 children with recurrent intussusception were operated on. During the surgery on recurrent intussusception, no anatomical features that might cause the problem were detected in each of the cases.

According to the results obtained, Meckel's diverticulum has been found as the commonest cause of intussusception. We have also proposed aseptic removal of Meckel's diverticulum that does not require the wide opening of intestinal lumen. This technique can be used in every case despite of the width of the base of Meckel's diverticulum.

As an alternative to multiple sections or segmental resection of intestine in case of polyps, we have proposed the technique for removal of multiple polyps of large and small intestines.

The study has demonstrated the anatomical peculiarities do not play a leading role in the occurrence of intussusception in children over 1 year and in cases of the recurrence of intussusception, therefore they can not be regarded as absolute indication for emergency operation.

The prospects for further investigation may include the changes in management of children with intussusception the onset of which is not longer than 24 hours, in children over 1 year and in children with intussusception towards the broadening of indications for conservative treatment.

Key words: intestinal intussusception, anatomical features, children.

Рецензент — проф. Дудченко М. О.
Стаття надійшла 08.05.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-115-120

УДК 616.831-005-07:615.21

Дельва І. І., Весніна Л. Е., Шликова О. А., Ізмайлова О. В.

ПОЛІМОРФІЗМ 896A/G ГЕНУ TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

iryndelva@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (№ державної реєстрації 0116U004190).

Вступ. Постінсультна втома (ПІВ) – одне з маловивчених ускладнень гострих порушень мозково-

го кровообігу (ГПМК), що має значний негативний вплив на постінсультну смертність, показники працездатності та якості життя пацієнтів [1,2,3]. При опитуванні відмінними рисами ПІВ є її поява після розвитку ГПМК, вона не пов'язана з будь-якими навантаженнями та не зникає після достатнього відпочинку [4].

Згідно останніх досліджень ПІВ є етіопатогенетично гетерогенним феноменом, залежним від часу

виникнення відносно ГПМК [5,6,7]. ПІВ, що наявна в гострому періоді ГПМК, асоціюється, переважно, з біологічними факторами [7], серед яких істотну роль відіграють постінсультні імунні та запальні реакції [8,9,10].

Толл-подібні рецептори 4 (TLR4) належать до патерн-розпізнавальних сигнальних рецепторів вродженого імунітету, які в центральній нервовій системі експресуються на цитоплазматичній мембрані мікроглії та астроцитів [11,12,13]. При ушкодженні тканини мозку (в тому числі і при інсультах) вивільняються різноманітні ендogenous ліганди (молекулярні паттерни, асоційовані з пошкодженням) – активатори TLR4, з подальшою активацією ядерного транскрипційного фактору *κ*B та стимуляцією транскрипції генів, що кодують чисельні субстанції імунно-запальних реакцій (цитокіни, хемокіни, молекули адгезії, матриксні металопептидази-9, тощо) [14,15,16,17,18].

Ген TLR4 розташований на короткому плечі 9-ї хромосоми (9q32-33). На теперішній час описані два функціональних одонуклеотидних поліморфізми (ОНП) гену TLR4: 896A/G (Asp299Gly; rs4986790) та 1196C/T (Thr399Ile; rs4986791). У європейців мінорні алелі ОНП 896A/G та 1196C/T гену TLR4 у переважній кількості випадків є ко-сегрегаційними (успадковуються спільно) [18]. ОНП 896A/G гену TLR4, з частотою мінорного алелю (G алель) в популяції трохи більше 5%, є заміною аденозину на гуанін у положенні 896 екзону 3 [19]. Мінорний варіант ОНП 896A/G гену TLR4 супроводжується заміною аспартата на гліцин в 299 позиції (Asp299Gly) екстрацелюлярного домену TLR4 зі зниженням розпізнавання відповідних лігандів та порушенням проведення сигналу від активованого рецептора всередину клітини, що, у кінцевому результаті, веде до модифікації імунних та запальних реакцій [20].

В останні роки з'явилися повідомлення щодо зв'язків ОНП 896A/G гену TLR4 з особливостями клінічного перебігу інсультів [21], кількісними характеристиками маркерів системного запалення в різні постінсультні періоди [21,22], особливостями клінічного перебігу ПІВ [23]. Тому, з урахуванням феномену часової гетерогенності ПІВ, є доцільним вивчення можливих асоціацій між ОНП 896A/G гену TLR4 та особливостями клінічного перебігу різних типів ПІВ.

Мета дослідження: вивчити розподіл алелей і генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ та дослідити асоціації ОНП 896A/G гену TLR4 з особливостями клінічного перебігу різних типів ПІВ залежно від її часових характеристик.

Об'єкт і методи дослідження. Загалом в дослідження включено 120 пацієнтів з ГПМК: ішемічними інсультами, геморагічними інсультами та транзиторними ішемічними атаками. Умовами включення пацієнтів в дослідження була відсутність супутньої патології, яка б могла потенційно впливати на виникнення або посилення втоми (онкологічні захворювання, хвороби системи крові, декомпенсована соматична патологія, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарду), захворювань та станів, що супроводжуються ознаками системного запалення (постінсультні інфекційні ускладнення, пірексія, супутні хронічні інфекційні та імунно-запальні захворювання), зловживання алкоголем, ознак деменції (значення короткої шкали оцінки психічного статусу

менше 24), депресивних та тривожних розладів (значення відповідних підшкал госпітальної шкали депресії та тривоги більше 10), розладів мови (афазії, дизартрії), порушень функції письма, що не дозволяють належно заповнювати опитувальники, «виражених» постінсультних функціональних порушень (значення за модифікованою шкалою Ренкіна більше 3-х балів).

ПІВ діагностувалася за допомогою опитувальника – шкали оцінки втоми (Fatigue Assessment Scale (FAS)). Шкала FAS складається з 10 питань: 5 питань стосовно психічної складової та 5 питань щодо фізичної складової втоми. Для кожного питання пропонується 5 варіантів відповідей. Розмах можливих показників коливається від 10 до 50 балів. Значення шкали 22 та більше свідчать про наявність у пацієнтів втоми [24].

Залежно від часових характеристик ПІВ умовно поділялася на 3 типи: ранню ПІВ – наявна в гострому періоді ГПМК під час стаціонарного лікування та зникає не пізніше перших трьох місяців, персистуючу ПІВ – діагностується в гострому періоді ГПМК під час стаціонарного лікування і все ще наявна під час обстеження через 3 місяця після ГПМК, пізню ПІВ – вперше діагностується через 3 місяці або пізніше після розвитку ГПМК [25].

Базуючись на наявності ПІВ та її часових характеристик, було сформовано наступні групи пацієнтів: 43 пацієнта без ПІВ, 26 пацієнтів з ранньою ПІВ, 29 пацієнтів з персистуючою ПІВ та 22 пацієнта з пізньою ПІВ.

Отримання периферичної крові пацієнтів здійснювали шляхом забору крові з кубітальної вени натщесерце в об'ємі 4 мл у вакуумну пробірку з ЕДТА (8,4 мг K3EDTA) (Vacutest, Італія). Виділення геномної ДНК із цільної крові проводили з використанням набору «ДНК-Екстран-1» («Синтол», Росія) згідно з інструкцією виробника.

Визначення ОНП 896A/G гену TLR4 виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію специфічної ділянки ДНК здійснювали на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «ДНК-Технологія», Росія) з використанням комплекту реагентів «Мутація толл-подобного рецептора 4 Asp299Gly в гені TLR4» методом «SNP-Експрес» (НПФ «ЛитТех», Росія). Відповідно до інструкції виробника, було проведено дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів – для алелі 1 та алелі 2. Відповідно, для цього готували дві робочі суміші (окремо для кожної алелі гена), які включали: дезоксинуклеотидтрифосфати, специфічні праймери, ПЛР-буфер, барвник (крезоловий червоний), внутрішній контроль (рекомбінантна плазміда, що має фрагмент-вставку розміром 200 п.н.).

Програма ампліфікації поліморфної ділянки 896A/G гену TLR4 включала: початкову денатурацію при 93°C впродовж 60 секунд, 35 циклів: 93°C – 10 секунд, відпал при температурі 64°C – 10 секунд, елонгацію ланцюга при 72°C – 20 секунд, програма завершувалась фінальною елонгацією при 72°C – 60 секунд. У результаті отримували три типи продуктів ампліфікації: гомозигота за алеллю 1, гомозигота за алеллю 2 та гетерозигота. Алель 1 – алель, що вказана до позиції заміни (A), алель 2 – алель, що вказана після позиції заміни (G) (табл. 1).

Таблиця 1.

Реакційна суміш Аallel 1	Реакційна суміш Аallel 2	Інтерпретація результату
+	-	гомозигота за аallelю 1
+	+	Гетерозигота
-	+	гомозигота за аallelю 2

Продукти ампліфікації ділянки 896A/G гену TLR4 виявляли за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі («Helikon», Росія) в 1 x TBE (50 мМ трис-Н₃ВО₃ та 2 мМ ЕДТА, рН 8,0) протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю. Гель забарвлювали бромистим етидієм із подальшою візуалізацією результатів в ультрафіолетовому світлі.

Якісні показники представлені у вигляді абсолютної кількості (n) та відсотків (%). При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Кількісні значення, що мали нормальний розподіл, були представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (σ). Кількісні значення з ненормальним розподілом, були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3). Достовірність відмінностей між кількісними ознаками з непараметричним розподілом проводили за допомогою парного U-критерію Манна-Уїтні (між двома незалежними групами) або за допомогою критерію Фрідмана з апостеріорними порівняннями за критерієм Ньюмена-Кейлса (між трьома та більше залежними групами). Перевірку статистичних гіпотез про рівність фактичного та теоретичного розподілу генотипів, згідно рівноваги Харді-Вайнберга, проводили за допомогою критерію χ². Порівняння частот алелей та частот генотипів в окремих групах пацієнтів проводили за допомогою точного двобічного критерію Фішера. Для виявлення можливих асоціацій між особливостями генотипу та окремими типами ПІВ, застосовували однофакторний регресійний логістичний аналіз з 95% довірчим інтервалом. В усіх випадках достовірними вважали відмінності при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Як продемонстровано у таблиці 2, усі групи пацієнтів за наведеними в таблиці характеристиками були статистично гомогенними.

Розподіл частот генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів без ПІВ та у пацієнтів з ПІВ (як загалом, так і у групах з різними часовими типами ПІВ) відповідав рівновазі Харді-Вайнберга і статистично значимо не відхилявся від неї.

Характеристики пацієнтів, що включені в дослідження

Характеристики	Групи пацієнтів				
	без ПІВ	ПІВ			
		рання	персистуюча	пізня	
середній вік (роки), M±σ	61,3±7,1	63,6±8,2	60,8±7,6	62,1±8,1	
чоловіча стать, n (%)	22 (51%)	12 (46%)	14 (48%)	12 (55%)	
ГПМК	ішемічний інсульт, n (%)	35 (81%)	19 (73%)	21 (72%)	14 (63%)
	геморагічний інсульт, n (%)	-	2 (8%)	5 (18%)	3 (14%)
	транзиторна ішемічна атака, n (%)	8 (19%)	5 (19%)	3 (10%)	5 (23%)
Шкала NIHSS при госпіталізації (бали), M±σ	7,0±3,4	6,1±4,3	6,6±3,9	7,8±4,2	

Таблиця 3.

Частоти алелей та генотипів 896A/G гену TLR4, залежно від наявності ПІВ

Група пацієнтів	Генотип			Частоти алелей
	A/A	A/G	G/G	
без ПІВ	41 (95%)	2 (5%)	0	p _A =0,98 p _G =0,02
з ПІВ	68 (88%)	9 (12%)	0	p _A =0,94 p _G =0,06

Аналізуючи таблицю 3, робимо висновки, що питомі частки окремих алелей та генотипів 896A/G гену TLR4 в обох групах пацієнтів достовірно не відрізнялися між собою. Звертає на себе увагу повна відсутність гомозигот за G алелем, що ймовірно пов'язано з порівняно невеликою кількістю включених в дослідження пацієнтів.

Наступним етапом було дослідження структури розподілу алелей та генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ залежно від часу її появи після ГПМК. З цією метою усі випадки ПІВ були поділені на ті, що розвилися в гострому періоді ГПМК (рання ПІВ та персистуюча ПІВ) та ті, що вперше виникли у відновному періоді ГПМК (пізня ПІВ).

Таблиця 4.

Частоти алелей та генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ, залежно від часу її розвитку після ГПМК

Період ГПМК	Генотип		Частоти алелей
	A/A	A/G	
гострий (рання ПІВ + персистуюча ПІВ)	46 (84%)	9 (16%)	p _A =0,92 p _G =0,08
відновний (пізня ПІВ)	22 (100%)	0	p _A =1,0 p _G =0

Таблиця 4 демонструє, що питомі частки окремих алелей та генотипів 896A/G гену TLR4 достовірно не відрізнялися залежно від термінів виникнення ПІВ після розвитку ГПМК. Необхідно підкреслити, що у випадках розвитку ПІВ в гострому періоді ГПМК спостерігається тенденція до збільшення частоти алелю G (p=0,06), в порівнянні з випадками розвитку ПІВ у відновному періоді ГПМК. Нижче описані механізми, що лежать в основі цього феномену. Скоріш за все, при збільшенні кількості спостережень ця тенденція набуде статистичної достовірності і трансформується в закономірність.

Наступним кроком було визначення розподілу алелей та генотипів 896A/G гену TLR-4 у випадках розвитку ПІВ в гострому періоді ГПМК залежно від тривалості її подальшого існування (рання ПІВ та персистуюча ПІВ).

Таблиця 5 ілюструє, що

Таблиця 2. у пацієнтів з персистуючою ПІВ достовірно частіше виявлявся G алель і A/G генотип 896A/G гену TLR4. Згідно логістичного регресійного аналізу, у випадках розвитку ПІВ в гострому періоді інсультів носійство генотипу A/G асоціювалося з достовірним збільшенням ймовірності персистування ПІВ (протягом 3-х місяців та

Таблиця 5.

Частоти алелей та генотипів 896A/G гену TLR-4 у пацієнтів з ранньою та персистоючю ПІВ

Типи ПІВ	Генотип		Частоти алелів
	A/A	A/G	
рання	25 (96%)	1 (4%)	$p_A=0,98$ $p_G=0,02$
персистоюча	21 (72%)*	8 (28%)*	$p_A=0,86^*$ $p_G=0,14^*$

Примітка. * - достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно точного критерію Фішера, при порівнянні з пацієнтами з ранньою ПІВ.

довше) в 9,5 разів (1,1-82,4; $p=0,04$), порівняно з пацієнтами, що мали генотип A/A. Тобто, G алель може бути фактором ризику, що прямо або опосередковано приймає участь в пролонгації ПІВ.

Наступним етапом дослідження було визначення можливих закономірностей клінічного перебігу персистоючої ПІВ (так як тільки цей тип ПІВ характеризувався відносно різноманітною представленистю A та G алелей) залежно від генотипу 896A/G гену TLR-4.

Таблиця 6.

Інтенсивність персистоючої ПІВ та особливості генотипу 896A/G гену TLR-4

Строк спостереження після ГПМК	Генотип	
	A/A	A/G
3 доби	44,0 (37,0-45,0)	36,0 (33,0-41,0)
1 місяць	39,0 (33,5-41,3)*	31,0 (26,0-37,0)
3 місяці	33,5 (29,8-38,3)*	28,0 (26,0-31,0)
6 місяців	33,0 (21,0-36,5)*	29,0 (28,0-30,0)

Примітка. * - достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно критерію Фрідмана з апостеріорним аналізом за критерієм Ньюмена-Кейлса, при внутрішньогруповому порівнянні з інтенсивністю ПІВ в перші 3 доби.

Таблиця 6 демонструє, що у пацієнтів з генотипом A/A інтенсивність ПІВ достовірно знижується через 1, 3 та 6 місяців після ГПМК, порівняно з першопочатковими значеннями, тоді як у носіїв генотипу A/G подібної закономірності не спостерігається. Крім того, під час усіх спостережень не було виявлено статистично достовірних відмінностей в показниках інтенсивності ПІВ між носіями генотипів A/A та A/G.

До теперішнього часу дані літератури, щодо ролі ОНП 896A/G гену TLR4 при ГПМК, обмежуються трьома роботами, з яких тільки одна присвячена власне ПІВ.

Наявність у пацієнтів G алелю 896A/G гену TLR4 асоціювалася з підвищеним ризиком формування

умовно «вираженого» функціонального дефекту (за модифікованою шкалою Ренкіна більше 2 балів) та з достовірно підвищеним рівнем С-реактивного протеїну плазми крові через 3 місяці після розвитку ішемічного інсульту [21]. ОНП 896A/G гену TLR4 супроводжувався цитокиновим дисбалансом в гострому періоді інсультів (що на думку авторів може мати значимі впливи на клінічний перебіг та формування постінсультних наслідків): G алель асоціювався з достовірно підвищеними рівнями інтерлейкіну-1 β , а A алель – з достовірно підвищеними рівнями інтерлейкіну-6 плазми крові [24].

Єдине проспективне дослідження, присвячене асоціаціям ОНП 896A/G гену TLR4 з особливостями ПІВ, показало, що наявність G алелю супроводжувалася меншою інтенсивністю ПІВ (за шкалою FAS) протягом першого року після ішемічного інсульту. Автори пов'язали цей феномен саме з особливостями запальних реакцій, що асоціюються з алелем G [23].

Висновки

1. ОНП 896A/G гену TLR4 не асоціюється з ризиком виникнення ПІВ як в гострому, так і у відновному періодах ГПМК.

2. Наявність G алелю 896A/G гену TLR4 асоціюється з достовірно підвищеним ризиком перситування ПІВ, щонайменше протягом перших 3-х місяців після ГПМК.

3. Наявність A алелю 896A/G гену TLR4 асоціюється з достовірним зменшенням інтенсивності персистоючої ПІВ протягом перших 6-ти місяців після ГПМК.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки нами не виявлено відмінностей у інтенсивності ПІВ залежно від ОНП 896A/G гену TLR4 протягом першого півріччя після ГПМК, що може бути пов'язано з комплексом факторів: з етнічними особливостями популяції, з неоднорідністю пацієнтів за типом ГПМК та за коморбідною патологією, з додатковим впливом різноманітних модифікуючих чинників (соціально-економічних, екологічних, тощо), ця тема потребує подальшої деталізації зі з'ясуванням можливих постінсультних імунно-запальних механізмів, що лежать в її основі.

З практичної точки зору, наявність G алелю 896A/G гену TLR4 може використовуватися в якості прогностичного фактора перситування ПІВ, що виникла в гострому періоді ГПМК. Однак це питання також вимагає подальшої деталізації із залученням більшої кількості пацієнтів.

Література

1. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study. J Neurol Sci. 2012;312:138-41. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.002 21
2. Van de Port IGL, Kwakkel G, Schepers VPM, Heinemans CTI, Lindeman E. Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke? Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2007;23:40-5. DOI: 10.1159/000095757
3. Glader E-L, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. Stroke. 2002;33:1327-33.
4. Nadarajah M, Goh H-T. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, 10 and management. Top Stroke Rehabil. 2015;22:208-20. DOI: 10.1179/1074935714Z.0000000015
5. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with the time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. Georgian medical news. 2018;6(279):92-7.
6. Karen C, Marsh EB. Chronic post-stroke fatigue: It may no longer be about the stroke itself. Clinical neurology and neurosurgery. 2018;174:192-7.
7. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. Stroke. 2015;46:893-8.
8. McKechnie F, Lewis S, Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein. The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2010;40(1):9-12.
9. Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, Lund-Sorensen N, Sandvik L. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. J Neurol. 2011;258:670-6.

10. Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, Lund-Sorensen N, Sandvik L. Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue. *Int J Neurosci*. 2012;122:682-90.
11. Caso JR, Pradillo J, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *Circulation*. 2007;115:1599-608.
12. Lehnardt S, Lachance C, Patrizi S, Lefebvre S, Follett PL, Jensen FE, et al. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *J Neurosci*. 2002;22:2478-86.
13. Weinstein JR, Koerner IP, Moller T. Microglia in ischemic brain injury. *Future Neurol*. 2010;5(2):227-46.
14. Gelderblom M, Sobey CG, Kleinschnitz C, Magnus T. Danger signals in stroke. *Ageing Res Rev*. 2015;24(Pt A):77-82. DOI: 10.1016/j.arr.2015.07.004
15. Shichita T, Ito M, Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:319. DOI: 10.3389/fncel.2014.00319
16. Shichita T, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T, Yoshimura A, Ooboshi H. Novel therapeutic strategies targeting innate immune responses and early inflammation after stroke. *Journal of neurochemistry*. 2012;123(2):29-38.
17. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-84.
18. Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:16645-50.
19. Chen R, Gu N, Gao Y, Cen W. TLR4 Asp299Gly (rs4986790) polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *Peer J*. 2015;3:e1412.
20. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature Genetics*. 2000;25:187-91.
21. Weinstein JR, Schulze J, Lee RV, Phillips H, Zierath D, Tanzi P, et al. Functional polymorphisms in toll-like receptor 4 are associated with worse outcome in acute ischemic stroke patients. *Neuroreport*. 2014;25(8):580-4.
22. Krokhalieva YA, Strambovskaia NN. Nositel'stvo geneticheskogo polimorfizma toll-retseptorov i kontsentratsiya IL-1b, IL-6 v plazme krovi u bol'nykh mozgovym insul'tom. *Uspekhi sovremennoy yestestvoznaniya*. 2015;7:7-11. [in Russian].
23. Becker K, Kohlen R, Lee R, Tanzi P, Zierath D, Cain K, et al. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24(3):618-21.
24. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *J Psychosom Res*. 2003;54:345-52.
25. Delva I. A study of the time-based characteristics of phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytyny: visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2018;18(3(63)):47-51.

ПОЛИМОРФИЗМ 896A/G ГЕНУ TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ

Дельва І. І., Весніна Л. Е., Шликова О. А., Измайлова О. В.

Резюме. Постінсультна втома (ПІВ) – ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Toll-подібні рецептори 4 (TLR4) належать до паттерн-розпізнавальних сигнальних рецепторів вродженого імунітету в центральній нервовій системі. Метою стало вивчення розподілу алелей і генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ та дослідження асоціації одноступінцевих поліморфізмів (ОНП) 896A/G гену TLR4 з особливостями клінічного перебігу різних типів ПІВ, залежно від її часових характеристик.

Досліджено 120 пацієнтів з ГПМК. ПІВ діагностувалася за допомогою опитувальника – шкали оцінки втоми (FAS). Визначення ОНП 896A/G гену TLR4 виконували методом полімеразної ланцюгової реакції.

За результатами дослідження зроблено висновки: 1. ОНП 896A/G гену TLR4 не асоціюється з ризиком виникнення ПІВ як в гострому, так і у відновному періодах ГПМК. 2. Наявність G алелю 896A/G гену TLR4 асоціюється з достовірно підвищеним ризиком персистенції ПІВ, щонайменше протягом перших 3-х місяців після ГПМК. 3. Наявність A алелю 896A/G гену TLR4 асоціюється з достовірним зменшенням інтенсивності персистуючої ПІВ протягом перших 6-ти місяців після ГПМК.

Ключові слова: інсульт, втома, Toll-подібні рецептори, одноступінцеві поліморфізми.

ПОЛИМОРФИЗМ 896A/G ГЕНА TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ УСТАЛОСТИ

Дельва И. И., Веснина Л. Е., Шлыкова О. А., Измайлова А. В.

Резюме. Постинсультная усталость (ПИУ) – осложнение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Toll-подобные рецепторы 4 (TLR4) относятся к паттерн-опознавательным сигнальным рецепторам врожденного иммунитета в центральной нервной системе. Целью стало изучение распределения аллелей и генотипов 896A/G гена TLR4 у пациентов с ПИУ и исследование ассоциаций одноступенчатых полиморфизмов (ОНП) 896A/G гена TLR4 с особенностями клинического течения различных типов ПИУ в зависимости от ее временных характеристик.

Исследовано 120 пациентов с ОНМК. ПИУ диагностировалась с помощью опросника – шкалы оценки усталости (FAS). Определение ОНП 896A/G гена TLR4 выполняли методом полимеразной цепной реакции.

По результатам исследования сделаны выводы: 1. ОНП 896A/G гена TLR4 не ассоциируется с риском возникновения ПИУ как в остром, так и в восстановительном периодах ОНМК. 2. Наличие G аллеля 896A/G гена TLR4 ассоциируется с достоверно повышенным риском персистенции ПИУ, по меньшей мере в течение первых 3-х месяцев после ОНМК. 3. Наличие A аллеля 896A/G гена TLR4 ассоциируется с достоверным уменьшением интенсивности персистирующей ПИУ в течение первых 6-ти месяцев после ОНМК.

Ключевые слова: инсульт, усталость, Toll-подобные рецепторы, одноступенчатые полиморфизмы.

896 A/G SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 GENE AND POST-STROKE FATIGUE CLINICAL COURSE

Delva I. I., Vesnina L. E., Shlykova O. A., Izmaylova O. V.

Abstract. Post-stroke fatigue (PSF) is one of the most frequent complications of acute cerebrovascular events (ACE). According to recent findings PSF has heterogeneous etiological and pathogenic background. Toll-like receptors (TLR) belong to pattern recognition receptors of innate immunity that take active part in inflammatory and immune reactions. Brain tissue damage (including strokes) leads to release of various endogenous ligands, the latter bind to TLR-4 and through activation of nuclear transcription factor κB stimulate transcription of genes that encode numerous pro-inflammatory substances (cytokines, chemokines, adhesion molecules, matrix metalloproteinases-9, etc.). At present in stroke patients it has been described two functional single nucleotide polymorphisms (SNP) of TLR 4 gene – 896A/G (Asp299Gly; rs4986790) and 1196C/T (Thr399Ile; rs4986791).

Objective: to study the distribution of SNP 896A/G TLR 4 gene genotypes and investigate association between this SNP and peculiarities of PSF clinical course depending on PSF time-based characteristics.

Object and methods. It had been investigated 120 patients with ACE (89 with ischemic stroke, 10 with hemorrhagic stroke and 21 with transient ischemic attack). 43 patient hadn't PSF and 77 patients were diagnosed with PSF. PSF was established by use of questionnaire – Fatigue Assessment Scale (FAS). On the ground of the time-based PSF characteristics we conditionally divided all PSF cases as early PSF (manifested within the first month after ACE occurrence with subsequent self-resolution not later than at 3 months time-point observation) – 26 patients, persistent PSF (manifested within the first post-stroke month and was still present at 3 months time-point observation) – 29 patients and late PSF (manifested at 3 months after ACE occurrence or later) – 22 patients. SNP 896A/G of TLR 4 gene was investigated by polymerase chain reaction. The polymorphic site of the TLR4 gene (896A/G) were detected by electrophoresis in 3% agarose gel. The gel was stained with ethidium bromide, followed by visualization of the results in ultraviolet light.

Results and discussion. Generally, A/A genotype was present in 109 patients (90,8%), A/G genotype – in 11 patients (9,2%). There were no homozygotes for G allele, maybe due to a relatively small cohort of patients included in the study. SNP 896 A/G of TLR 4 gene genotypes distribution in non-PSF patients, in all PSF patients as well as in patient's sub-groups with certain time-based PSF characteristics corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium. The frequencies of SNP 896A G TLR4 gene alleles and genotypes didn't significantly differ from each other depending on PSF presence or absence. In patients with persistent PSF, it had been revealed significantly more frequent ($p < 0,05$) presentation of G allele and A/G genotype in comparison with patients who has early or late PSF. According to logistic regression analysis, A/G genotype was associated with increased in 9.5 times (confidence interval 1.1-82.4; $p = 0.04$) relative risk of PSF persistence compared to A/A genotype. So, G allele may be a risk factor that takes part in PSF clinical prolongation beyond acute period of ACE. Moreover, A/A genotype carriers had significantly reduced PSF intensity, according to FAS, at 1 month (39,0 (33,5-41,3)), at 3 months (33,5 (29,8-38,3)) and at 6 months (33,0 (21,0-36,5)) after ACE occurrence, compared to initial PSF values at hospital stay (44,0 (37,0-45,0)), while carriers of A/G genotype had statistically stable PSF intensity over 6 months post-stroke period. So, the presence of G allele SNP 896A/G of TLR4 gene can be used as a prognostic sign of PSF persistence beyond acute period of ACE in patients who had been diagnosed with PSF during hospital stay. However, this issue requires further elaboration of the possible immune-inflammatory mechanisms underlying this phenomenon.

Conclusions. 1. SNP 896A/G of TLR4 gene hadn't associations with increased risk of PSF during different periods after ACE occurrence. 2. G allele SNP 896A/G of TLR4 gene was associated with significantly increased risk of PSF clinical prolongation, at least during the first 3 months after ACE occurrence. 3. A allele SNP 896A/G of TLR4 gene was associated with significant decreasing of PSF intensity during the first 6 months after ACE occurrence.

Key words: stroke, fatigue, Toll-like receptors, single nucleotide polymorphisms.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.
Стаття надійшла 02.05.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-120-125

УДК 616-089-07-089.8

Завгородний С. Н., Кубрак М. А., Данилюк М. Б., Рылов А. И.

ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ КАК ПРЕДИКТОР УРОВНЯ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Запорожский государственный медицинский университет (г. Запорожье)

braviorio@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в рамках НИР кафедры хирургии и анестезиологии факультета последипломного образования ЗГМУ «Периоперационное лечение пациентов пожилого и старческого возраста», № 0117U006955.

Вступление. Современный уровень развития хирургии, применение малоинвазивных методов оперативного вмешательства, достижения в анестезиологии и реаниматологии позволяют выполнять все более сложные операции без повышения риска для жизни пациентов [1,2].

К этой категории можно отнести симультанные вмешательства – операции, которые выполняются на двух или более органах, в одной или нескольких анатомических областях, по поводу разных, не связанных между собой заболеваний [3].

По данным многих авторов, у 20,0 – 30,0 % пациентов, госпитализированных в хирургический стационар, имеется 2 - 3 сочетанных заболевания, которые могут быть устранены оперативным путем [4,5].

Однако, проведя ретроспективный анализ 764 историй болезни пациентов с эндокринной патологией, которым были выполнены оперативные вме-