



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Систолічна функція лівого шлуночка
у пацієнтів з легеневою гіпертензією
на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів**

**Dynamics of the venous blood acid-base balance
and relationship blood pH Vs tumor in laryngeal cancer patients**

**The role of identification of SPINK1 gene mutation status
in patients with acute pancreatitis of alimentary genesis
for the predicting the severity of clinical course
and formation of complications**

**Вплив нановмісної біодеградуючої полімерної плівки
на загоєння різаних ран шкірних покривів
ускладнених Pseudomonas auregenosa
(Експериментальне дослідження)**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ, ЛЕКЦІЇ

Пресепсін – новий високоефективний маркер сепсису

**Current state of CT/MRI spinal canal stenosis diagnosis
at the lumbosacral level
(Review)**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

*Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.*

ISSN 2072-9367

№ 1 (44), 2020

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Регістраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
06.03.2015 № 261
журнал включено до Переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора
і кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол № 2 від 27.02.2020 р.

Друк:

СВС Гриценко І. Я.
Україна, 69096, м. Запоріжжя,
вул. проф. Толока, 18/23
Свідоцтво ДК № 4516 від
02.04.2013 р.

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні технології», 2020
www.zmapo-journal.com.ua



СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад

«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Н. С. (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Владіміров О.О. (Лондон, Великобританія)	Масія Ж.
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	(Барселона, Іспанія)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Імшенецька Т. О.
Гук І. І. (Відень, Австрія)	(Мінськ, Білорусь)
Білянський Л.С.	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Ничитайло М. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)	Русин В.І. (Ужгород)
Доценко М.Я. (Запоріжжя)	Усенко О. Ю. (Київ)
Лаврик А.С. (Київ)	Фомін П. Д. (Київ)
Лазоришинець В. В. (Київ)	Фуркало С. М. (Київ)
Лашкул З. В. (Запоріжжя)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Леонов В. П. (Томск, Росія)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Каширін В. О.

ЗМІСТ

4 Оригінальні дослідження

- 4 Длительно функционирующие почечные трансплантаты
Никоненко Т. Н., Траиллин А. В., Непомнящий В. Н., Фень С. В., Вильданов С. Р., Русанов И. В., Никоненко А. С.
- 11 Систолічна функція лівого шлуночка у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів
Фуштей І. М., Ніколаєва К. Л.
- 17 Динаміка кислото-основного балансу венозної крові та взаємовідносини рН крові та пухлини у хворих на рак гортані
Каширін В. О., Хоролець О. В., Андрєєв С. І., Міхєєв О. О.
- 25 Взаємозв'язки між маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда
Сідь Є. В., Литвиненко В. В.
- 32 Аналіз динаміки причин інвалідності серед населення запорізької області за 2013–2018 роки
Лашкул З. В., Чемирисов В. В., Курочка В. Л., Машихіна І. В., Поляков Г. Л.
- 41 Показники варіабельності серцевого ритму, як предиктори несприятливого перебігу неускладнених гіпертонічних кризів
Лелюк Д. В.
- 48 Доцільність, особливості розгортання і діяльності аптечних закладів з виготовлення лікарських засобів в зоні надзвичайних ситуацій
Кочін І. В., Трошин Д. О.
- 52 Адипонектин і стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гіпертонічною хворобою і надлишковою масою тіла
Петрик Н. І.
- 60 Роль ідентифікації мутаційного статусу гена SPINK1 у пацієнтів з гострим панкреатитом аліментарного генезу щодо прогнозування важкості перебігу та формування ускладнень
Авдосьєв Ю. В., Паньків К. М., Хіміч С. Д., Белозьоров І. В., Кудревич О. М., Хитрук С. В., Устименко О. С., Шостацька М. О.
- 66 Возможности математической дефиниции неблагоприятного течения субарахноидального кровоизлияния в остром периоде
Полковникова К. Ю.
- 65 Вплив нановмісної біодеградуєчої полімерної плівки на загоєння різаних ран шкірних покривів ускладнених *Pseudomonas auregenosa* (Експериментальне дослідження)
Попадюк О. Я., Генік С. М., Куцик Р. В., Костюк В. М.
- 78 Антиоксидантний стрес як індикативний маркер діагностики і вектора верифікації лікування генералізованого пародонтиту при нервовій анорексії
Антоненко М. Ю., Решетник Л. Л., Зелінська Н. А., Брюзгіна Т. С.

84 Огляди літератури, лекції

- 84 Пресепсін – новий вискоефективний маркер сепсису (Огляд літератури)
Шаповал С. Д., Савон І. Л., Василевська Л. В., Софілканіч М. М.
- 88 Сучасний стан СТ/МРТ діагностики стенозу хребетного каналу на попереково-крижовому рівні (Огляд літератури)
Семенцов О. С., Пономаренко В. В.

94 Клінічні випадки

- 94 Меланома порожнини носа. Обзор литературы и клиническое наблюдение
Красовська Н. Ю., Мелешкіна І. В., Каширін В. О.

Contents

4	Original research
4	Long-term functioning of kidney grafts <i>Nikonenko T. N., Trailin A. V., Nepomnyashchy V. N., Fen' S. V., Vildanov S. R., Rusanov I. R., Nikonenko A. S.</i>
11	Systolic function of the left ventricle in patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease <i>Fushtey I. M., Nikolaieva K. L.</i>
17	Dynamics of the venous blood acid-base balance and relationship blood pH Vs tumor in laryngeal cancer patients of the antituberculosis dispensary <i>Kashirin V. A., Khorolets O. V., Andreev S. I., Mikheev A. A.</i>
25	Relationships between markers of extracellular matrix degradation and systemic inflammatory response among patients with acute myocardial infarction <i>Sid E. V., Litvinenko V. V.</i>
32	Dynamics analysis of the reasons for disability among population of Zaporizhzhia region at 2013–2018 <i>Lashkul Z. V., Chemirisov V. V., Kurochka V. L., Mashikhina I. V., Poliakov G. L.</i>
41	Heart rate variability indicators, as predictors of the adverse course of uncomplicated hypertensive crisis <i>Leliuk D. V.</i>
48	Expediency, features of development and activities of pharmacy places with the production of medicines in the area of emergency situations <i>Kochin I. V., Troshin D. O.</i>
52	Adiponectin and intracardiac haemodynamics state in hypertensive overweight patients <i>Petrik N. I.</i>
60	The role of identification of spink1 gene mutation status in patients with acute pancreatitis of alimentary genesis for the predicting the severity of clinical course and formation of complications <i>Avdosiev Y. V., Pankiv K. M., Khimich S. D., Belozorov I. V., Kudrevych O. M., Khytruk S. V., Ustimenko O. S., Shostatska M. O.</i>
66	Possibilities of mathematical definition of unfavourable course of subarachnoid haemorrhage in the acute period <i>Polkovnikova K. Y.</i>
72	The effect of nanoscale biodegradable polymer film on the healing of cut wounds of the skin of complicated <i>Pseudomonas auregenosa</i> (Experimental research) <i>Popadyuk O. Y., Genyk S. M., Kuzyk R. V., Kostyuk V. V.</i>
78	Antioxidant stress as an indicative marker of diagnosis and vector verification of treatment of generalized parodontitis with anorexia nervosa <i>Antonenko M. Y., Reshetnyk L. L., Zelinskaya N. A., Bryuzgina T. S.</i>
84	Reviews of literature, lectures
84	Presepsin is a novel highly effective sepsis marker (Review) <i>Shapoval S. D., Savon I. L., Vasylevska L. V., Sofilkanych M. M.</i>
88	Current state of CT/MRI spinal canal stenosis diagnosis at the lumbosacral level (Review) <i>Sementsov A. S., Ponomarenko V. V.</i>
94	Clinical cases
94	Melanoma of nasal cavity – literature review and clinical case report <i>Krasovskaya N. Y., Meleshkina I. V., Kashirin V. A.</i>

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.1](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.1)Т. Н. Никоненко¹, А. В. Траилин¹, В. Н. Непомнящий², С. В. Фень³, С. Р. Вильданов³,
И. В. Русанов¹, А. С. Никоненко¹¹Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»

Запорожье, Украина

²Государственное учреждение «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук»
Киев, Украина³Запорожский государственный медицинский университет
Запорожье, УкраинаT. N. Nikonenko¹, A. V. Trailin¹, V. N. Nepomnyashchy², S. V. Fen³, S. R. Vildanov³,
I. R. Rusanov¹, A. S. Nikonenko¹¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine²State institution «Institute of nephrology national academy of medical science of Ukraine»
Kyiv, Ukraine³Zaporizhzhia State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine

ДЛИТЕЛЬНО ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ ПОЧЕЧНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ

Long-term functioning of kidney grafts

Резюме

Цель исследования. Изучить морфологические изменения длительно функционирующих трансплантатов почки и определить основные причины дисфункции трансплантатов.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 52 реципиентов в возрасте от 20 до 70 лет в разные сроки после операции трансплантации (от 5 до 22 лет).

Морфологические изменения в почечном трансплантате оценивались по данным световой микроскопии. Изучались морфологические изменения в трансплантате в начальном и отдаленном периоде. Морфологические исследования проводились в режиме мониторинга.

Результаты и обсуждение. В раннем периоде после трансплантации учитывались ишемические повреждения, первичная функция трансплантата и эпизоды острого отторжения.

В отдаленном периоде оценка морфологических изменений проводилась в соответствии с рекомендациями Banff-классификации. При анализе отдаленных результатов выделялись антигензависимые (иммунные) и антигеннезависимые (неспецифические) факторы, влияющие на почечный трансплантат. Основными клинико-лабораторными показателями дисфункции ПАТ являлись повышение креатинина и протеинурия.

При антигензависимых формах (клеточное,

Abstract

Purpose of the study. to study the morphological changes of long-functioning kidney transplants and determine the main causes of transplant dysfunction.

Materials and methods. A total of 52 recipients aged 20 to 70 years were analyzed retrospectively at different times after transplant surgery (5 to 22 years). Morphological changes in the kidney transplant are comparable according to light microscopy. The morphological changes in the graft were studied in the initial and long-term period. Morphological studies were conducted in monitoring mode.

Results. In the early period after transplantation, ischemic injuries, primary graft function, and episodes of acute rejection were taken into account. In the distant period, morphological changes were evaluated in accordance with the recommendations of the Banff-classification.

When analyzing long-term results, antigen-dependent (immune) and antigen-independent (visible) factors that affect the renal transplant are distinguished. The main clinical and laboratory indicators of allografts dysfunction are increased creatinine and proteinuria.

In antigen-dependent forms (cellular, humoral and mixed rejection), humoral rejection is the most common (25%) allografts dysfunction.

Antigen-independent forms of dysfunction

гуморальное и смешанное отторжение) гуморальное отторжение является наиболее частой причиной 25% дисфункции ПАТ.

Антигеннезависимые формы дисфункции (СГВ 25%, воспалительные заболевания 19,2%, возвратная патология 3,8%, признаки нефротоксичности ЦиА в сочетании с другими формами выявлены в 59,2%, нефросклероз 65,4%).

Выводы. Полученные данные позволяют считать, что антигензависимые (иммунные) факторы и, в частности, гуморальное отторжение являются наиболее частой причиной дисфункции ПАТ, а антигеннезависимые факторы способствуют прогрессированию хронического отторжения и развитию нефросклероза.

Ключевые слова: почечный трансплантат, антигензависимый, антигеннезависимый, дисфункция.

(streptococcal infection 25%, inflammatory diseases 19,2%, recurrent pathology 3,8%, signs of cyclosporine nephrotoxicity in combination with other forms was found in 59,2%, nephrosclerosis 65,4%).

Conclusions. The data obtained suggest that antigen-dependent (immune) factors, and in particular humoral rejection, are the most common cause of allografts dysfunction, and antigen-independent factors contribute to the progression of chronic rejection and the development of nephrosclerosis.

Keywords: renal transplant, antigen-dependent, antigen-independent, dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является наиболее прогрессивным методом лечения хронической почечной недостаточности. Однако достигнутый прогресс относится главным образом к результатам первых лет после операции, в то время как отдаленные результаты трансплантации почки до настоящего времени остаются неудовлетворительными. Главными причинами поздних потерь пересаженной почки являются смерть пациента с функционирующим трансплантатом и хроническая необратимая дисфункция почечного трансплантата. Поздняя дисфункция почечного трансплантата по своей структуре является гетерогенной. Её развитие определяется целым рядом факторов, как связанных с активацией иммунного ответа (антигензависимых или специфических), так и антигеннезависимых (неспецифических) факторов. Следует учитывать, что на почечный трансплантат может одновременно действовать множество повреждающих факторов, вызывающих развитие не одной, а нескольких патологий, каждая из которых может привести к дисфункции и потере трансплантата.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить морфологические изменения длительно функционирующих трансплантатов почки и определить основные причины дисфункции трансплантатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное ретроспективное исследование были включены 52 пациента после трансплантации почки с длительностью функции трансплантата от 5 до 20 лет. Среди них было 35 мужчин и 17 женщин, возрастом от 19 до 71 года. Хронический

гломерулонефрит (ХГН) – 41 случай, аномалии развития мочевыделительной системы – 5, поликистоз почек – 2, геморрагический васкулита – 2, подагрическая и диабетическая нефропатия – по 1 случаю.

Материалом для морфологических исследований были аллотрансплантаты (биопсии) после трупной (40) и родственной (12) трансплантации почки. Все трансплантации были выполнены при отрицательных результатах кросс-матч теста. В 18 случаях также оценивалась иммунологическая совместимость донора и реципиента по HLA A, B, и DR антигенам. Четыре пары были совместимы по 1 антигену, семь – по 2 и три – по 3 антигенам.

Для оценки патологии почечного трансплантата изучались клинические, лабораторные данные, результаты морфологического исследования. Морфологические исследования проводили в режиме мониторинга: было выполнено 37 первичных пункционных биопсий (ППБ), 31 диагностическая пункционная биопсия (ДПБ) при дисфункции трансплантата, исследован 21 удаленный трансплантат (ТЭ). Морфологические изменения в трансплантате оценивались по данным световой микроскопии и иммуногистохимического исследования.

Для патоморфологического исследования секционно-биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,0) и заливали в парафин. Для световой микроскопии срезы толщиной 3–4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа-перйодной кислотой (PAS-реакция), альдегид-фуксином, импрегнацией по Джонсу, для визуальной оценки интерстициального фиброза использовали сириус красный (пикросириус) и трихром по Массону. Результаты оценивались в соответствии с критериями международной классификации Banff 2005 года.

Выявленные варианты дисфункции класси-

фицировали как антигензависимые (Т-клеточно-опосредованное, антитело-опосредованное, смешанное отторжение) и антигеннезависимые (сосудистая патология, ЦиА-нефротоксичность, воспалительные заболевания, возвратная патология, неспецифический нефросклероз).

Кроме того, в срезах, окрашенных сириусом красным, с использованием программы Image J 1,49m (National Institutes of Health, США) проводили автоматизированную количественную оценку интерстициального фиброза в проходящем свете и полуавтоматизированную количественную оценку интерстициального фиброза в поляризованном свете [1].

Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах непрямым иммунопероксидазным методом с применением поликлональных кроличьих антител к иммуноглобулинам IgA, IgM, IgG и системы визуализации Mouse/Rabbit PolyVuew Plus HRP-DAB [2, 3]. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., США, лицензия 46 № AXXR712D833214FAN5). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные, распределение которых отличались от нормального, представляли с помощью медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3). Для сравнения степени экспрессии иммуноглобулинов использовался непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (H-критерий).

Для оценки связей между экспрессией иммуноглобулинов A, M, G в клубочках и канальцах использовали коэффициент корреляции Спирмена (r), значение которого от 0,1 до 0,29 свидетельствовало о слабой связи признаков; от 0,3 до 0,69 – о средней степени связи; от 0,7 и выше – сильная связь между изучаемыми признаками. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При исследовании первичных пункционных биопсий определяли тяжесть ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП), возрастные и предсуществующие изменения и они были биопсиями сравнения для последующей оценки динамики морфологических изменений трансплантата [4]. При исследовании первичных пункционных биопсий ИРП 1 степени выявлены у 5%, ИРП 2 степени – у 66%, ИРП 3 степени – у 29% пациентов.

Отсроченная функция, то есть нарушение азотовыделительной функции трансплантата,

требующее проведение хотя бы одной процедуры диализа в первую неделю после операции, наблюдалась у 8% пациентов. Замедленная функция, то есть низкий темп снижения сывороточного креатинина, не требующий проведения диализа, была отмечена у 10% пациентов.

Острое отторжение в раннем периоде после трансплантации было диагностировано у 17,3% пациентов. Не было установлено предикторов острого отторжения и его негативного влияния на прогноз.

Резюмируя клиничко-морфологические данные начального периода после трансплантации почки следует отметить, что все факторы: иммунологическая совместимость, отсутствие выраженных тяжелых ишемических повреждений, преобладание немедленной функции трансплантата, низкая частота ОРО в раннем периоде, характеризуют благоприятное исходное состояние пересаженной почки, которое оказывает положительное влияние на функцию трансплантата не только в раннем, но и в отдаленном периоде.

Поздняя дисфункция ПАТ по своей структуре гетерогенна, кроме того на почечный трансплантат могут одновременно действовать различные повреждающие факторы, вызывающие развитие не одной, а нескольких патологий, каждая из которых может привести к дисфункции и потере трансплантата.

Основным клиничко-лабораторным показателем дисфункции трансплантата является повышение концентрации креатинина крови. Концентрация креатинина в плазме крови отражает величину клубочковой фильтрации и свидетельствует об уменьшении массы действующих нефронов.

Протеинурия, возникающая при повышенной экскреции белка через клубочковый фильтр, приводит к повреждению эпителия проксимальных канальцев, способствует возникновению тубуло-интерстициального склероза и далее выступает как неспецифический фактор риска в прогрессировании хронической дисфункции трансплантата. Протеинурия является показателем позднего нарушения функции ПАТ и фактором риска развития нефросклероза и хронической почечной недостаточности [5–6].

По данным иммуногистохимического исследования, уровень экспрессии IgA в клубочках составил Me 1,46% (0,56–2,54); в канальцах IgA 1,64% (1,48–3,57), IgM в клубочках: Me 18,54% (13,28–21,68); в канальцах IgM 25,49% (19,03–29,47); IgG в клубочках Me 20,46% (11,01–25,48); в канальцах IgG 21,68% (19,64–29,47). Наблюдалась сильная корреляция экспрессии IgG и IgM в клубочках ($R = 0,783569$, $p = 0,001$). Экспрессия IgG в канальцах коррелировала с уровнем протеинурии ($R = 0,800$, $p < 0,001$) и была, по-видимому, связана с реабсорбцией профильтрованного белка.

Одной из наиболее частых причин потерь пересаженной почки в отдаленном периоде является необратимая патология, которая обусловлена действием комплекса как специфических (антигензависимых), так и неспецифических (антигеннезависимых) факторов. Следствием их действия является уменьшение массы действующих нефронов (МДН). Снижение МДН приводит к изменению внутривисочечной гемодинамики – гиперперфузии клубочков и повышению в них гидростатического давления, гиперфильтрации, что является важным фак-

тором возникновения и прогрессирования гломерулосклероза и конечной стадии хронической недостаточности ПАТ [7–8].

Среди антигензависимых форм дисфункции трансплантата в отдалённом периоде острое Т-клеточно-опосредованное отторжение диагностировано – у 3,8% пациентов, хроническое Т-клеточно-опосредованное отторжение – у 7,7% пациентов, хроническое антитело-опосредованное отторжение у 25,0%, смешанное отторжение у 9,6% пациентов, базовые характеристики исследуемой группы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Антигензависимые формы дисфункции ПАТ длительно функционирующих трансплантатов

Клеточное отторжение	Острое	3,8%
	Хроническое	7,7%
Гуморальное отторжение	Хроническое	25%
Смешанное отторжение		9,6%

Полученные результаты свидетельствуют, что хроническое антитело-опосредованное отторжение является наиболее частой причиной дисфункции ПАТ в отдаленном периоде после трансплантации, что подтверждается данными литературы [9]. Хроническое гуморальное отторжение, по определению международной классификации Banff гистологически характеризуется: трансплантационной гломерулопатией, капилляротатией ПТК, фиброзом интимы артерий, фиброзом стромы, атрофией канальцев [10–11]. Для хронического Т-клеточно-опосредованного отторжения характерны воспалительная инфильтрация канальцев и интерстиция, включая склерозированную паренхиму коры и/или фиброз интимы артерий с моноклеарной инфильтрацией и образование неинтимы. Оба варианта хронического отторжения (n = 18, 53%) сопровождаются нефросклеротическими изменениями во всех компартаментах трансплантата, которые не являются

дифференциально-диагностическими. Вместе с тем, именно нефросклероз, который в данном случае можно назвать антиген-специфическим, приводит к хронической дисфункции ПАТ.

Обращало внимание отсутствие случаев острого антитело-опосредованного отторжения, известного своим неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты косвенно указывают, что отсутствие случаев острого антитело-опосредованного отторжения является залогом длительного функционирования ПАТ. В то же время Gagoetal [12]. продемонстрировали ключевую роль Т-клеточного отторжения в формировании интерстициального фиброза.

Если раньше считали, что ведущим пусковым механизмом хронической дисфункции ПАТ является ответ иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора, то в последние годы возрос интерес к патогенетической роли неспецифических (антигеннезависимых) факторов (табл. 2) [5, 9].

Таблица 2

Антигеннезависимые формы дисфункции длительно функционирующих трансплантатов

Сосудисто-гипертензивная нефропатия (СГН)	25%
Циклоспориновая нефротоксичность	59,2%
Воспалительные заболевания (ПН, ТИН)	19,2%
Возвратная патология (ГН)	3,8%
Нефросклероз (антигеннезависимый)	34,6%

Среди антигеннезависимых форм дисфункции трансплантата в отдаленном периоде сосудисто-гипертензионная нефропатия диагностирована у 25% пациентов.

Сосудисто-гипертензионная нефропатия (СГН)

имеет многофакторный генез и может наблюдаться в ПАТ в сочетании с другими (антигенспецифическими и антигеннеспецифическими) формами. У 7,9% реципиентов СГН отмечался склероз, сужение просвета артерии

на 50% и тромбоз. В 9,1% изменения сосудов были обусловлены активацией иммунного ответа (гуморальное отторжение – 3, смешанное отторжение – 2). У остальных пациентов этой группы изменения сосудов сочетались с другими антигеннезависимыми причинами (ПН, ТИН, ЦиА-нефротоксичность, неспецифический нефросклероз). О значении СГН свидетельствует тот факт, что 73,9% пациентов имели артериальную гипертензию. Концентрация креатинина достоверно коррелировала с уровнем систолического артериального давления ($R = 0,771$, $p < 0,001$), кроме того наблюдалась связь на уровне тренда между сывороточным креатинином и диастолическим давлением ($R = 0,345$, $p = 0,079$) и протеинурией ($R = 0,30$, $p = 0,075$). Полученные результаты свидетельствуют, что артериальная гипертензия и ее следствие – гипертензивная нефропатия, играют важную роль в развитии поздней дисфункции ПАТ, что согласуется с литературными данными [13]. Кроме того, артериальная гипертензия может выступать в роли суррогатного маркера дисфункции ПАТ, вызванной другими причинами.

Циклоспориновая нефротоксичность выявлена у 59,2% реципиентов, в 25% в сочетании с антигензависимыми факторами и 35,6% с антигеннезависимыми. Основой нефротоксического действия ЦиА является персистирующая вазоконстрикция, ведущая к ишемии клубочков, развитию гломерулосклероза и тубуло-интерстициального склероза. Признаки хронической ЦиА нефротоксичности в той или иной степени имеются практически у всех пациентов уже через 7–10 лет после трансплантации почки [5].

Воспалительные заболевания (пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и др.) диагностированы у 19,2% реципиентов и способствовали развитию интерстициального фиброза в межтубулярной ткани почки.

Возвратная патология диагностирована в 3,8%.

Нефросклероз диагностирован у 67,23% пациентов в результате действия как антигензависимых (32,7%) так и антигеннезависимых (34,6%) факторов. Неспецифический (антигеннезависимый) нефросклероз имеет многофакторный генез. Среди его причин: хроническая нефротоксичность ЦиА, гипертонический нефросклероз, воспаление (ПН, ТИН), возвратная патология [12]. На почечный трансплантат одновременно действуют несколько повреждающих факторов, вызывая развитие не одной, а нескольких вариантов дисфункции ПАТ, что затрудняет их морфологическую диагностику.

Универсальными морфологическими признаками нефросклероза являются: интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА), гломерулосклероз и морфологические проявления сопутствующих заболеваний [14]. Степень выраженности морфологических признаков

ИФТА была разной. В одних биоптатах отмечались мелкие очаги склероза и атрофии канальцев. ИФТА 1 ст выявлена у 12,9% реципиентов, ИФТА 2 ст – у 32,2%, ИФТА 3 ст – у (16,1%) реципиентов.

Степень ИФТА коррелировала с протеинурией: $R = 0,499$, $p = 0,035$. Данные литературы свидетельствуют, что протеинурия может быть, как фактором, инициирующим развитие ИФТА, так и ее следствием [10].

В качестве перспективного способа объективизации оценки интерстициального фиброза (ИФ) трансплантированной почки рассматривается компьютеризированный морфометрический подход, в том числе с окраской гистологических срезов сириусом красным и анализом изображения в проходящем и поляризованном свете [11, 13, 15]. Сириус красный гистохимический краситель, тропный к третичной структуре коллагена I и III типов. Окрашивает экстрацеллюлярный матрикс в красный цвет при наблюдении в проходящем свете и показывает выраженное двойное лучепреломление в поляризованном свете, что соответствует локализации коллагена I и III типов [1]. Оценка гистологических препаратов, окрашенных сириусом красным, может быть легко автоматизирована – подходит для компьютерного анализа изображений, поскольку характеризуется высоким отношением сигнал/шум и обладает высокой воспроизводимостью [1, 11, 15].

Автоматизированная количественная оценка фракции кортикального ИФ в проходящем свете после окрашивания сириусом красным составила $39,9 \pm 10,5\%$ и коррелировала с причиной дисфункции трансплантата, будучи выше у пациентов с антиген-зависимыми вариантами дисфункции: $R = 0,438$, $p = 0,041$. При полуавтоматизированной количественной оценке ИФ в поляризованном свете после окрашивания сириусом красным составила $6,8 \pm 2,7\%$. Этот показатель демонстрировал более сильную связь с антиген-зависимой дисфункцией трансплантата: $R = 0,635$, $p = 0,001$.

Рисунок 1 демонстрирует различия в количественной оценке фракции ИФ в проходящем и поляризованном свете, что определяются молекулярной структурой белков экстрацеллюлярного матрикса и отличиями в их упорядоченности [2–3].

Гломерулосклероз обнаружен у 34,6% пациентов, у 13% в сочетании с антигензависимыми факторами, у 21,1% с антигеннезависимыми. Средний глобальный гломерулосклероз составил $36 \pm 30\%$.

Риск потери трансплантата был выше у более молодых пациентов ($Beta \pm SE$, $-0,046 \pm 0,022$, $p = 0,039$), что может быть связано с более высокой иммунологической реактивностью [16]. Также риск потери тран-

сплантата был выше при более высоком уровне систолического АД ($0,023 \pm 0,012$, $p = 0,047$) и при антигензависимых вариантах дисфункции трансплантата ($1,267 \pm 0,465$, $p = 0,006$).

Трансплантатэктомии выполнены 21 пациенту в сроки от 5 до 20 лет (при дисфункции ПАТ). Причины дисфункции трансплантата: 9 – антигензависимые, 12 – неспецифические.

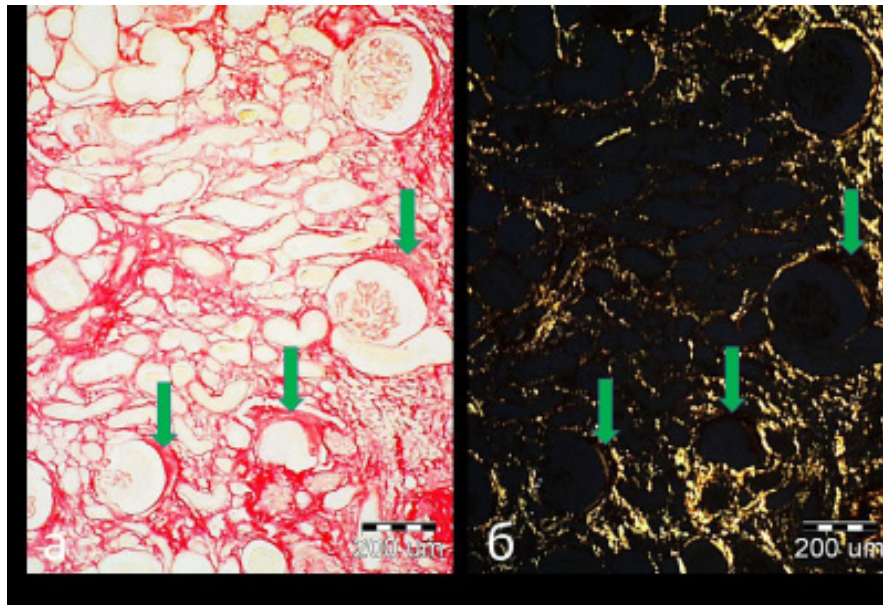


Рис. 1. Гистологический препарат длительно функционирующего аллотрансплантата почки, операционный материал. Окраска пикросириусом. Масштабная линейка 200 мкм.

При просмотре в проходящем свете (а) имеются окрашенные зоны (стрелка), которые не показывают двойного лучепреломления в поляризованном свете (б). По результатам обработки изображения с помощью программы Image J фракция кортикального ИФ в неполяризованном свете составила 41,5%, в поляризованном – 10,1%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании изучались основные моменты, влияющие на длительность функции трансплантата, из них: иммунологическая совместимость, ишемические повреждения, начальная функция почки, перенесенные острые реакции отторжения, артериальная гипертензия, протеинурия. Наши данные свидетельствуют о значительном влиянии исходного состояния пересаженной почки на функцию и продолжительность жизни трансплантата. Одной из наиболее частых причин хронической дисфункции ПАТ в отдаленном периоде является необратимая патология обусловленная действием комплекса как специфических (антигензависимых), так неспецифических (антигеннезависимых) факторов. Иммунологические факторы (хроническое гуморальное, клеточное отторжение) играют значительную роль в судьбе почечного трансплантата и являются в большинстве случаев пусковым механизмом хронической дисфункции ПАТ, важнейшими факторами его прогрессирования являются антигеннезависимые (АГ, СГВ, ЦИА, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз), ведущие к развитию нефросклероза. Изучение взаимосвязи этих механизмов позволят разработать рациональные подходы к уменьшению темпов прогрессирования хронической дис-

функции, развития нефросклероза, что будет способствовать улучшению отдаленных результатов трансплантации почки.

ВЫВОДЫ

1. Факторы риска раннего послеоперационного периода (иммунологическая совместимость, ИРП, начальная функция ПАТ, раннее острое отторжение) оказывают влияние на выживаемость ПАТ, и способствуют благоприятной функции трансплантата в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.
2. Частота и степень дисфункции трансплантата ассоциируется с уровнем артериального давления.
3. Протеинурия повышает риск развития ИФТА.
4. При дисфункции трансплантата, вызванной антигеннезависимыми причинами, характерен более выраженный интерстициальный фиброз.
5. Степень интерстициального фиброза коррелирует с причиной дисфункции.
6. Длительность функционирования трансплантата зависит от скорости и степени развития ИФТА, возраста реципиента и степени артериальной гипертензии.
7. Экспрессия IgG и IgM в клубочках сильно коррелируют между собой. Экспрессия IgG в канальцах отражает степень протеинурии.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grimm PC, Nickerson P, Gough J et al. Computerized image analysis of Sirius Red-stained renal allograft biopsies as a surrogate marker to predict long-term allograft function. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (6): 1662–1668. DOI: 10.1097/01.asn.0000066143.02832.5e.
2. Divella C, Rossini M, Loverre A et al. Immunohistochemical characterization of glomerular and tubulointerstitia infiltrates in renal transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010; 25 (12): 4071–4077. DOI: 10.1093/ndt/gfq377.
3. Katsuma A, Yamakawa K, Nakada Y et al. Histopathological findings in transplanted kidneys. *Renal Replacement Therapy.* 2017; 3 (6): 18 p. DOI: 10.1186/s41100-016-0089-0.
4. Ojo AO, Wolf RA, Held PJ et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997; 63 (7): 968–974. DOI: 10.1097/00007890-199704150-00011.
5. Stolyarevich ES, Zhilinsk TR, Artyukhina IG et al. Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results. *Vestnik transplantologii iiskusstvennykh organov.* 2018; 20 (1): 45–54. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.
6. Liu D, Lv LL. New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1165:487–500. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_24.
7. Kim IG. Long-term results of kidney transplantation and risk factors for chronic rejection. PhD. 1999. Moscow. RF.
8. Briggs JD, Juinor BR. Long-term results and complications. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology Davison, Cameron, Grunfeld et al.* – 1998. 320 p.
9. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012; 12 (2): 388–399. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
10. Sis B, Mengel M, Haas M et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010; 10 (3): 464–471. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02987.x.
11. Farris AB, Chan S, Climenhaga J et al. Banff fibrosis study: multicenter visual assessment and computerized analysis of interstitial fibrosis in kidney biopsies. *Am J Transplant.* 2014; 14 (4): 897–907. DOI: 10.1111/ajt.12641.
12. Gago M, Cornell LD, Kremers WK et al. Kidney Allograft inflammation and fibrosis, causes and consequences. *Am J Transplant* 2012; 12 (5): 1199–1207. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03911.x.
13. Mirzaee M, Azmandian J1, Zeraati H et al. Short-term and long-term survival of kidney allograft: cure model analysis. *Iran J Kidney Dis.* 2014; 8 (3): 225–230.
14. Tomilina NA. Mechanisms of progression of chronic renal failure. *Sbornik materialov mezhdunarodnogo nefrologicheskogo simpoziuma.* M, 1998; 7–13.
15. Nikolaenko OM, Nepomnyashchy VN. Automated assessment of cortical interstitial fibrosis using red-colored Sirius staining – a routine method for nephrobiopsy research? *Ukrainskyi Zhurnal Nefrologii Ta Dializu.* 2016; 4: 42–46.
16. Chand S, Atkinson D, Collins C et al. The Spectrum of Renal Allograft Failure. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0162278. DOI: 10.1371/journal.pone.0162278.

Стаття надійшла до редакції 17.03.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.2](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.2)**І. М. Фуштей, К. Л. Ніколаєва**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**I. M. Fushtey, K. L. Nikolaieva**State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

СИСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Systolic function of the left ventricle in patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease

Резюме

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі становить близько 7,6%, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів, які мають ХОЗЛ. Важливим для скринінгу ЛГ є трансторакальна ехокардіографія, серед неінвазивних обстежень вона має найбільшу чутливість і специфічність і на відміну від катетеризації правих відділів серця не потребує спеціальної апаратури та центрів для динамічного спостереження за хворими з ЛГ. При легеневій гіпертензії відбувається виражене ремоделювання серця. На першому етапі воно виникає у правих відділах серця, а надалі, як наслідок, супроводжується порушенням систолічної міжшлуночкової взаємодії.

Мета дослідження. Визначити особливості показників систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ.

Матеріали та методи. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з ХОЗЛ, з яких 123 мали ЛГ та 47 осіб були без ЛГ.

Отримані результати. У групі хворих

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) greatly affects the quality of life, significantly limiting the physical capabilities of people suffering from it. The prevalence of COPD worldwide is about 7,6 %, and it is one of the main causes of morbidity and mortality in today's society. An urgent medical and social problem of our time is the development of pulmonary hypertension (PH) in patients with COPD. Transthoracic echocardiography is important for PH screening. It has the highest sensitivity and specificity among non-invasive examinations, and unlike catheterization of the right heart, it does not require special equipment and centers for dynamic monitoring of patients with PH. When pulmonary hypertension, there is a pronounced remodeling of the heart. At the first stage, it occurs in the right parts of the heart, and in the future, as a consequence, it is accompanied by a violation of systolic inter-ventricular interactions.

Purpose of the study. To determine the characteristics of left ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension on the background of COPD.

Materials and methods. Results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 COPD patients aged 40 to 65 years, 123 of which had pulmonary hypertension and 47 ones had no pulmonary hypertension.

Results and discussion. In the group of patients with PH on the background of COPD, the shock volume was 74,72 cm³ (64,60–83,09)

ЛГ на фоні ХОЗЛ ударний об'єм – 74,72 см³ (64,60–83,09) був нижче проти рівня 82,04 см³ (75,20–87,76) групи ХОЗЛ без ЛГ, ($p < 0,05$). Такий ехокардіографічний показник як ФВ лівого шлуночка в групах хворих ХОЗЛ з ЛГ, і без неї, 57,59% (53,84–62,19) і 59,44% (56,67–61,88), відповідно, був нижче проти рівня 64,62% (62,86–67,91) здорових осіб, ($p < 0,05$).

Відзначалося збільшення КДО і КСО у підгрупі пацієнтів тривалістю ХОЗЛ > 12 років у порівнянні з підгрупою ≤ 12 років, 134,17 см³ (117,0–150,15) проти 125,52 см³ (105,20–139,60) та 57,37 см³ (51,70–65,60) проти 51,40 см³ (43,08–59,84) відповідно, ($p < 0,05$). Ударний об'єм не мав розбіжності між підгрупами у залежності від тривалості ХОЗЛ ($p > 0,05$). Рівень фракції викиду ЛШ був нижче у підгрупі тривалістю ХОЗЛ > 12 років 56,64% (52,65–59,73) проти підгрупи ≤ 12 років, ($p < 0,05$). Відмінностей між рівнями показників систолічної функції серця: КДО, КСО, УО і ФВ ЛШ в залежності від стадії ХОЗЛ не виявлено ($p > 0,05$). Кореляційний аналіз виявив взаємозв'язки між наступними показниками: тривалістю ХОЗЛ і КСО $R = (+0,24, p = 0,008)$; тривалістю ХОЗЛ і ФВ ЛШ ($R = -0,25, p = 0,006$); СДЛА і КДО ($R = -0,22, p = 0,02$); СДЛА і УО ($R = -0,26, p = 0,004$); СДЛА і ФВ ($R = -0,21, p = 0,02$).

Ключові слова: систолічна функція лівого шлуночка, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів.

and it was significantly lower compared to the level of 82,04 cm³ (75,20–87,76) of the COPD group without PH ($p < 0,05$). Such echocardiographic index as left ventricular ejection fraction in groups of patients with COPD with PH and without it, was 57,59% (53,84–62,19) and 59,44% (56,67–61,88), respectively, and it was significantly lower compared to the level of 64,62% (62,86–67,91) of healthy individuals ($p < 0,05$).

There was a straight increase in end-diastolic volume and end-systolic volume in the subgroup of patients with COPD duration > 12 years compared to the subgroup ≤ 12 years, 134,17 cm³ (117,00–150,15) versus 125,52 cm³ (105,20–139,60) and 57,37 cm³ (51,70–65,60) versus 51,40 cm³ (43,08–59,84), respectively ($p < 0,05$). The impact volume had no significant differences between subgroups depending on the duration of COPD ($p > 0,05$). The level of LV ejection fraction was significantly lower in the subgroup of COPD duration > 12 years 56,64% (52,65–59,73) against the subgroup ≤ 12 years ($p < 0,05$). There were no significant differences between the levels of systolic heart function indicators: end-diastolic volume, end-systolic volume, shock volume, and LV EF depending on the stage of COPD ($p > 0,05$). Correlation analysis revealed significant relationships between the following indicators: duration of COPD and ESV ($R = +0,24, p = 0,008$); duration of COPD and LV EF ($R = -0,25, p = 0,006$); MPAP and EDV ($R = -0,22, p = 0,02$); MPAP and SV ($R = -0,26, p = 0,004$); MPAP and LV EF ($R = -0,21, p = 0,02$).

Keywords: left ventricular systolic function, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, mean pulmonary artery pressure.

ВСТУП

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі становить близько 7,6% і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Рівень смертності істотно збільшується з віком після 45 років, за даними ВООЗ це четверта причина смерті у світі, при цьому 5,6% всіх смертей обумовлене саме ХОЗЛ. На думку експертів GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смертність від ХОЗЛ до 2030 переміститься на третє місце серед усіх причин смерті [1–3].

Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів, які мають ХОЗЛ. В Україні даних про поширеність і смертність від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів [4, 5].

Важливим для скринінгу ЛГ є трансторакаль-

на ехокардіографія (ЕхоКГ), серед неінвазивних обстежень вона має найбільшу чутливість і специфічність. Катетеризації правих відділів серця є інвазивною процедурою, тому вона не може бути використана скрізь, а лише у спеціалізованих центрах для динамічного спостереження за хворими з ЛГ, тоді як ЕхоКГ ідеально підходить для цієї мети [6, 7].

При ЛГ відбувається виражене ремоделювання серця. На першому етапі воно виникає у правих відділах серця у відповідь на підвищення тиску в малому колі кровообігу. У подальшому гіпертрофія правого шлуночку з потовщенням міжшлуночкової перетинки призводить до стискання порожнини лівого шлуночку, через що знижується його наповнення і як наслідок супроводжується порушенням систолічної міжшлуночкової взаємодії [8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити особливості показників систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з леге-

невою гіпертензією на фоні ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з ХОЗЛ, з яких 123 мали ЛГ та 47 осіб були без ЛГ. У період 2015–2018 роки проводили обстеження пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Практично здорову 31 особу обстежили в амбулаторних умовах.

Після підписання «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні» досліджуваним були проведені загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження були обрані згідно наказів МОЗ України № 555 від 27.06.13 року та № 614 від 21.06.2016 року з урахуванням рекомендацій GOLD (2016).

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; відома тривалість ХОЗЛ більше 1 року; інформована згода пацієнта для участі у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: клінічно значуща коморбідна патологія; наявність декомпенсованого цукрового діабету; наявність інфаркту міокарда в анамнезі; хронічна серцева недостатність II Б–III стадії; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Усім хворим виконували загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження за алгоритмом даного дослідження. Діагноз ХОЗЛ верифікували згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.07.2013 року, з урахуванням рекомендацій GOLD (Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2016). Легеневу гіпертензію визначали на підставі наказу МОЗ України № 614 від 21.06.2016 року. На групи пацієнтів розподіляли після встановлення відповідності їх щодо критеріїв включення/виключення дослідження залежно від наявності легеневої гіпертензії:

- у першу групу увійшли 123 хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ, медіана віку склала 59 років (51–65);
- другу – 47 пацієнтів з ХОЗЛ без ЛГ, медіана віку склала 58 років (50,0–65,0);
- третю групу склала 31 практично здорова особа, медіана віку склала 56,0 років (54,0–58,0).

Характеристика хворих залучених у дослідження. У групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ 24 (19%) хворих мали II стадію захворювання і

99 (80,5%) – III стадію, у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ було 11 (23,4%) осіб мали II стадію і 36 (76,6%) – III стадію. Групи хворих були зіставні за стадією ХОЗЛ ($p > 0,05$).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ медіана середнього тиску в легеневій артерії склала 31,0 мм рт. ст. (29,00–42,00). На I ступень ЛГ було 84 (68,3%) пацієнта і 39 (31,7%) хворих мали II ступень ЛГ.

Ехокардіографія та доплер-ЕхоКГ виконували усім обстеженим на апараті «EnVizor HD» (Японія) в М та В-режимах, за стандартною методикою з частотою локації 1–5 МГц за загальноприйнятими методиками EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging), ASE (The American Society of Echocardiography). Обчислювали кінцевий діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ) і кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ методом Сімпсона. Ударний об'єм (УО) визначали, як різницю КДО і КСО. Оцінку середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) проводили за методом F. Er et al. [9].

Статистична обробка отриманих результатів. Проводили визначення розподілу даних використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод описової статистики з розрахунком медіани та міжквартильного розмаху – Me (Q25–Q75), вказували обсяг аналізованої групи (n). Порівняння двох груп з параметричним розподілом проводили за допомогою критерія Стьюдента (t-тест): непарний – для порівняння незалежних вибірок і парний – при вивченні динаміки показників у середині груп. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів: при порівнянні двох незалежних вибірок – метод Манна-Уїтні (U-тест), а при оцінці динамічних змін у середині груп – метод Вілкоксона (W-тест). За рівнем статистичної значущості (p) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювали показники систолічної функції лівого шлуночка в обстежених осіб. Результати представлені в таблиці 1.

При порівнянні зі здоровими особами кінцевий діастолічний об'єм – 112,81 см³ (95,85–132,99), достовірно був вищим на 14,9% у групі ЛГ на фоні ХОЗЛ і на вище на 20,1% у хворих ХОЗЛ без ЛГ. Статистично значущих розбіжностей за даним показником між групами хворих не було ($p > 0,05$).

Кінцевий систолічний об'єм серед обстежених осіб був найбільшим у групі хворих ХОЗЛ без ЛГ 55,9 см³ (50,8–58,7), і відрізнявся від значення 38,82 см³ (33,87–45,77) групи практично здорових осіб, ($p < 0,05$), тоді як у порівнянні з пацієнтами ЛГ на фоні ХОЗЛ розбіжності не було ($p > 0,05$). У групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ ударний об'єм – 74,72 см³ (64,60–83,09)

був нижче проти рівня 82,04 см³ (75,20–87,76) групи ХОЗЛ без ЛГ, ($p < 0,05$).

Такий ехокардіографічний показник як ФВ лівого шлуночка в групах хворих ХОЗЛ з ЛГ, і без неї, 57,59% (53,84–62,19) і 59,44% (56,67–61,88), відповідно, був нижче проти рівня 64,62% (62,86–67,91) здоро-

вих осіб, ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей ФВ ЛШ між групами хворих не було ($p > 0,05$).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ визначали показники систолічної функції лівого шлуночка у залежності від тривалості і стадії ХОЗЛ та ступеня ЛГ. Отримані результати подані у таблиці 2.

Таблиця 1

Показники систолічної функції лівого шлуночка в обстежених осіб

Показник, одиниця вимірювання	ЛГ на фоні ХОЗЛ (n = 123)	ХОЗЛ без ЛГ (n = 47)	Здорові особи (n = 31)
	Me (Q 25–Q75)		
КДО, см ³	129,60 (111,70–144,13)	136,60 (131,10–144,10)	112,81 (95,85–132,99)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,06$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} = 0,007$
КСО, см ³	54,39 (44,70–61,74)	55,90 (50,80–58,70)	38,82 (33,87–45,77)
p-рівень	$p_{1-2} = 1,0$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} = < 0,001$
УО, см ³	74,72 (64,60–83,09)	82,04 (75,20–87,76)	75,88 (60,51–85,43)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} = 0,09$	$p_{1-3} = 0,99$
ФВ, %	57,59 (53,84–62,19)	59,44 (56,67–61,88)	64,62 (62,86–67,91)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,24$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} = < 0,001$

Таблиця 2

Показники систолічної функції лівого шлуночка у залежності від тривалості і стадії ХОЗЛ та ступеня ЛГ

Показник	Тривалість ХОЗЛ		Стадії ХОЗЛ		Ступінь ЛГ	
	≤ 12, років (n = 65)	> 12, років (n = 58)	II стадія (n = 24)	III стадія (n = 99)	1 ступінь (n = 84)	2 ступінь (n = 39)
	Me (Q 25–Q75)					
КДО, см ³	125,52 105,2–139,6	134,17 117,0–150,15	130,95 116,26–139,31	128,04 111,68–145,58	134,56 116,83–148,14	120,0 101,43–139,02
p-рівень	0,02		0,72		0,003	
КСО, см ³	51,40 43,08–59,84	57,37 51,7–65,6	55,30 49,86–60,16	54,35 44,20–63,10	56,12 49,93–63,54	50,73 43,08–60,47
p-рівень	< 0,001		0,83		0,08	
УО, см ³	73,75 65,74–82,83	76,47 64,6–83,84	75,37 67,26–82,96	74,72 62,60–83,09	77,40 67,1–85,5	69,88 53,81–80,83
p-рівень	0,47		0,92		< 0,001	
ФВ, %	59,30 54,39–63,91	56,6 52,65–59,73	57,92 56,30–61,06	57,59 53,68–62,29	57,97 54,01–62,24	56,69 53,1–62,12
p-рівень	0,003		0,69		= 0,29	

Відзначалось достовірне збільшення КДО і КСО у підгрупі пацієнтів тривалістю ХОЗЛ > 12 років у порівнянні з підгрупою ≤ 12 років, 134,17 см³ (117,0–150,15) проти 125,52 см³ (105,20–139,60) та 57,37 см³ (51,70–65,60) проти 51,40 см³ (43,08–59,84), відповідно ($p < 0,05$). Ударний об'єм не мав достовірної розбіжності між підгрупами у залежності від тривалості ХОЗЛ ($p > 0,05$). Рівень фракції викиду ЛШ достовірно був нижче у підгрупі тривалістю ХОЗЛ > 12 років 56,64% (52,65–59,73) проти зна-

чення 59,3% (54,39–63,91) підгрупи ≤ 12 років, ($p < 0,05$). Проведена статистична обробка не виявила відмінностей між рівнями показників систолічної функції серця: КДО, КСО, УО і ФВ ЛШ в залежності від стадії ХОЗЛ ($p > 0,05$).

У підгрупі хворих з другим ступенем ЛГ визначалось більш низьке значення УО – 69,88 см³ (53,81–80,83) проти 77,4 см³ (67,10–85,5) у пацієнтів з першим ступенем ЛГ. Фракція викиду ЛШ була зіставна між підгрупами, що були визначені за ступенем ЛГ ($p > 0,05$).

Далі проводили кореляційний аналіз. Були визначені взаємозв'язки між такими показниками: тривалістю ХОЗЛ і КСО ($R = +0,24$, $p = 0,008$); тривалістю ХОЗЛ і ФВ ЛШ ($R = -0,25$, $p = 0,006$); СДЛА і КДО ($R = -0,22$, $p = 0,02$); СДЛА і УО ($R = -0,26$, $p = 0,004$); СДЛА і ФВ ($R = -0,21$, $p = 0,02$).

Стан систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ залишається недостатньою вивченою темою, яка представлена у невеликій кількості робіт. Отримані нами результати цілком вкладаються в теорію, що наявність етіологічних факторів розвитку ХОЗЛ сприяє змінам лівих відділів серця. Ці порушення можуть виникати в результаті різних механізмів, включаючи втрату легеневої судинної ємності внаслідок руйнування паренхіми, гіпоксичну вазоконстрикцію легеневих артерій та інші [10].

За даними досліджень функція ЛШ порушується у хворих на ХОЗЛ, особливо при прогресуванні захворювання. У пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ найбільш часто визначається зменшення ударного об'єму лівого шлуночка, що призводить до зниження серцевого викиду лівого шлуночка але без зниження його фракції викиду [11, 12].

За результатами свого дослідження С. Тжі-Юонг Gan et al. виявили, що ударний об'єм, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка та пікова швидкість наповнення лівого шлуночка були знижені у пацієнтів з ЛГ порівняно з контрольними групами. Вони дійшли висновку, що у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією спостерігається порушення наповнення лівого шлуночка внаслідок взаємодії

правого і лівого шлуночків [13].

Метою дослідження R. A. El Wahsh et al. була оцінка функції ЛШ у пацієнтів з ХОЗЛ з легеневою гіпертензією або без неї. Вони дійшли висновку, що хворі на ХОЗЛ з легеневою гіпертензією більш схильні до діастолічної і глобальної дисфункції ЛШ, ніж хворі на ХОЗЛ з нормальним легеневим тиском. Також у цій роботі систолічна функція лівого шлуночка достовірно не розрізнялась між різними ступенями ХОЗЛ [14].

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ порушується систолічна функція ЛШ, особливо у пацієнтів з легеневою гіпертензією, яка характеризується супутнім зниженням наповнення лівого шлуночка, ударного об'єму лівого шлуночка хоча фракція викиду лівого шлуночка в цілому зберігається. Легенева гіпертензія, наростаюча в міру прогресування ХОЗЛ, має загальні механізми з кардіоваскулярними хворобами, що пояснює зміни показників систолічної функції лівого шлуночка.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ХОЗЛ порушується систолічна функція, що характеризується збільшенням КДО і КСО та зменшенням фракції викиду лівого шлуночка.

2. При виникненні легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ відбувається зниження ударного об'єму, хоча фракція викиду лівого шлуночка залишається збереженою.

3. Збільшення ступеня легеневої гіпертензії збільшує порушення наповнення лівого шлуночка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated. *British journal of community nursing*. 2016; 21 (3): 138–141. DOI: 10.12968/bjcn.2016.21.3.138.
2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: 1–6. DOI: 10.1183/13993003.00671-2017.
3. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016; 21 (1): 14–23. DOI: 10.1111/resp.12660.
4. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015; 20 (5): 805–812. DOI: 10.1111/resp.12530.
5. Sirenko YM, Zhyvylo IO, Radchenko HD. Creating a state registry of patients with pulmonary hypertension – a requirement of the present?. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016; 1: 41–46.
6. D'Alto M, Romeo E, Argiento P et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography*. 2015; Suppl 1: S23–37. DOI: 10.1111/echo.12283.
7. Bossone E, Ferrara F, Grünig E. Echocardiography in pulmonary hypertension. *Current opinion in cardiology*. 2015; 30 (6): 574–586. DOI: 10.1097/hco.0000000000000217.
8. Barberà JA. Pulmonary hypertension in COPD: new insights. *Monografias de Archivos de Bronconeumología*. 2015; 2 (3): 53–54. DOI: 10.1183/09031936.03.00115402.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart*

- Journal-Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28 (1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
10. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. Respiratory medicine. 2015; 109(7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
11. Ghosh I, Chakraborty A, Mahapatra ABS. Echocardiographic evaluation of right ventricle in different stages of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its correlation with severity of the disease. World Journal of Pharmaceutical Research. 2017; 6 (14): 632–643.
12. Hardegree EL, Sachdev A, Fenstad ER. Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: identification of a cohort at high risk. Circulation: Heart Failure. 2013; 6(4): 748–755. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000098.
13. Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006; 290 (4): H1528–1533. DOI: 10.1152/ajpheart.01031.2005.
14. El Wahsh RA, Ahmed MK, Yaseen RI. Evaluation of left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with or without pulmonary hypertension. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2013; 62 (4): 575–582. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.08.004.

Стаття надійшла до редакції 12.03.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.3](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.3)

V. A. Kashirin, O. V. Khorolets, S. I. Andreev, A. A. Mikheev

State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

В. О. Каширін, О. В. Хоролець, С. І. Андрєєв, О. О. Міхеєв

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

DYNAMICS OF THE VENOUS BLOOD ACID-BASE BALANCE AND RELATIONSHIP BLOOD pH VS TUMOR IN LARYNGEAL CANCER PATIENTS

Динаміка кислото-основного балансу венозної крові та взаємовідносини рН крові та пухлини у хворих на рак гортані

Abstract

The characteristic for most solid tumors cells is the intracellular alkalinization and acidification of the extracellular milieu and this pH gradient inversion ($pHe < pH_i$) is associated with tumor proliferation, invasion, metastasis, aggressiveness, and treatment resistance. However is there tumor pH (pH_i and/or pHe) changes affect on venous blood plasma pH?

Purpose of the study. The venous blood acid-base balance before and after the combined treatment, correlation of the venous blood pH indicators (pH_b), relationship neoplasm and blood pH in patients with laryngeal cancer was study.

Material and methods. Studies were performed in patients with laryngeal cancer categories T2–3 N0 M0 before and after the combined treatment. The patients were divided into four groups: Group 1 – 25 patients before the start of treatment; Group 2 – 21 patients (from Group 1) after completion of the combined treatment; Group 3 – 14 patients from Group 2 with positive results of treatment and Group 4 – 7 patients from Group 2 with a negative result of treatment (recurrence and/or metastasis of the neoplasm). The control group consisted of 15 practically healthy people (Group C).

Examination of venous blood acid-base balance of patients, tumor pH and tumor cells pH_i and pHe was carried.

Results and discussion. The increase in pCO_2 and HCO_3^- concentration will result in decrease in the pH, but if these indicators have a clear correlation in the control group, then in patients

Резюме

Для більшості солідних пухлин характерно підвищення рН цитоплазми клітин ($pH_i > 7,2$) та підкислення позаклітинного середовища ($pHe \approx 6,2-7,1$). Зворотний рН градієнт ракових клітин ($pHe < pH_i$) пов'язують з проліферацією, інвазією, метастазуванням та агресивністю пухлин але на цій особливості новоутворень розробляються і стратегії для підвищення ефективності їх лікування.

Мета дослідження. Вивчити кислотно-основний баланс венозної крові до і після комбінованого лікування, кореляцію показників рН венозної крові, взаємозв'язок новоутворення та рН крові у хворих на рак гортані.

Матеріали та методи. Дослідження виконані у хворих на рак гортані категорій T2–3 N0 M0 до і після комбінованого лікування (період спостереження 2012–2018, період особистого спостереження не менше трьох років). Вік пацієнтів коливався від 34 до 65 років. Морфологічна характеристика новоутворень – зроговіла плоскоклітинна карцинома.

Хворі були розділені на чотири групи: група 1 – 25 пацієнтів до початку лікування; група 2 – 21 хворий (з групи 1) після завершення комбінованого лікування; група 3 – 14 пацієнтів з групи 2 з позитивними результатами лікування; група 4 – 7 хворих з групи 2 з негативним результатом лікування (рецидив та/або метастазування новоутворення).

Контрольну групу (група С) склали 15 практично здорових чоловіків того ж віку.

Проведено дослідження кислотно-основно-

groups there was a correlation for pHb & pCO_2 and pO_2 only. Besides, we marked increase in pCO_2 , HCO_3^- , K^+ , while pO_2 decreased in pHb after the combined treatment.

It is necessary to point out the differences between some benchmarks and indicators of acid-base balance in the plasma of venous blood in primary patients and patients with recurrent laryngeal cancer. So, if pHb , pO_2 , and Cl^- patients have statistically significant differences from control data, then differences with control pCO_2 values are characteristic only for patients of Groups 1 and 3. On the contrary, differences in the HCO_3^- indices are characteristic only for patients of Group 4. There are statistically significant differences from the control indicators K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Glu , Lac , $mOsm$ in patients of the first group and Cl^- and Lac of patients in the third group. Among the indicators in the third and fourth groups of patients, statistically significant differences were noted in the values of pHb , HCO_3^- and Glu .

In patients of groups 1 and 4, the determination of pHt and the calculation of pHi , pHe revealed decrease in pHt and pHe with increasing pHi in patients with recurrence of the neoplasm.

The final stage of the study was to determine the relationship (and not correlation) of blood pH and laryngeal tumors and the relationship was noted in the « pHb -tumor» system in primary patients, but in patients in 3 and 4 Groups, that « pHb -tumor» connection is rather contradictory.

Conclusion. Acid-base balance indicators obviously cannot be considered as unconditional markers of carcinogenesis, but their monitoring and, in particular, venous blood pH, of patients after special treatment, can help determine the risk group of patients who may develop of a malignant neoplasm recurrence.

Keywords: acid-base balance, laryngeal cancer, relapse, prognosis.

го балансу венозної крові хворих. Визначений рН пухлин (pHt) з подальшим розрахунком рН цитоплазми клітин та рН позаклітинного середовища.

Результати та обговорення. Після завершення комбінованого лікування відзначено зниження рН плазми крові (pHb) та pO_2 при збільшенні значень показників pCO_2 , HCO_3^- і K^+ . При порівнянні даних першої та третьої групи відмінності були відзначені лише в показниках Ca^{2+} але порівняння даних першої та четвертої групи показало значущі відмінності показників pHb , pO_2 , HCO_3^- і $mOsm$.

Збільшення концентрації pCO_2 і HCO_3^- призводить до зниження рН, але якщо ці показники мали чітку кореляцію в контрольній групі, то в першій, другій та третій групах кореляція відмічена лише для pHb/pCO_2 і pHb/pO_2 . У четвертій групі суттєвих кореляцій цих показників не відмічено.

Разом з тим, у пацієнтів 1 і 4 групи визначення pHt і розрахунок pHi , pHe виявили зниження pHt і pHe зі збільшенням pHi у пацієнтів з рецидивом новоутворення. Можливо це пояснює той факт, що кисле середовище мікрооточення сприяє прогресуванню пухлини – ацидоз, токсичний для нормальних клітин, сприяє деградації позаклітинного матриксу, але самі аномальні клітини стають менш вразливими.

Слід вказати на відмінності деяких контрольних показників і показників кислотно-лужного балансу в плазмі крові у первинних хворих і хворих з рецидивом раку гортані. Так, якщо показники pHb , pO_2 і Cl^- хворих мають статистично значущі відмінності від контрольних даних, то відмінність з контрольними значеннями pCO_2 характерна лише для хворих першої і третьої групи. Навпаки, відмінності показників HCO_3^- характерні лише для хворих четвертої групи. Мають статистично значущі відмінності від контрольних показники K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Glu , Lac , $mOsm$ хворих першої групи і Cl^- і Lac хворих третьої групи. Серед показників в третій і четвертій групах хворих статистично значущі відмінності відзначені в значеннях показників pHb , HCO_3^- і Glu . При цьому, визначено наявність причинно-наслідкового зв'язку в системі «пухлина- pHb » у первинних хворих, але у хворих з рецидивом захворювання залежність «пухлина- pHb » має досить суперечливий характер.

Висновок. Показники кислотно-основного балансу не можна розглядати як безумовні маркери канцерогенезу але їх моніторинг і зокрема рН венозної крові може допомогти визначити групу ризику серед пацієнтів, у яких може розвинути рецидив злоякісного новоутворення.

Ключові слова: кислотно-основний баланс, рак гортані, рецидив, прогнозування.

INTRODUCTION

Cells population growth is determined by the genetic program of metabolism, wherein cells, for the order to function optimally, must constantly maintain an intracellular pH within a narrow range (pHi = 7,1–7,2) through the activity of transporters located at the plasma membrane. These transporters can be modulated by endogenous or exogenous molecules and pHi changes have been implicated in both cell proliferation and cell death. Notably, if the intracellular alkalization is a common feature of proliferative processes, then the intracellular acidification has the cytotoxic effect through of apoptosis induction [1–3]. But for most cells of solid tumors characterized by the presence of intracellular alkalization of the cytoplasm (pHi > 7,2) and acidification of the extracellular milieu (pHe = 6,5–7,1) – a reverse pH gradient in cancer cells, unlike similar indicators of normal cells: pHi ≈ 7,2, pHe ≈ 7,4 [4–8]. The acidification environmental tumors occurs already on early in cancers (cancer in situ), during the avascular phase, and pH gradient inversion (pHe < pHi) is associated with tumor proliferation, invasion, metastasis, aggressiveness, and treatment resistance [8–10].

Currently, it is believed that pH inversion, like hypoxia, is a common symptom of cancer and on this peculiarity of tumors various strategies are being built to increase the effectiveness of their treatment [11–18], but individual tumors may be had both positive and negative (reverse) pH gradients [19]. But still, the relationship between extracellular and intracellular pH are dependent upon the pH range. Intracellular pH was relatively resistant to a change in extracellular pH over the pHe range of 6,8 to 7,8 (i.e., delta pHi congruent to delta pHe × 0,33) [20]. However is there tumor pH (pHi and/or pHe) changes affect on venous blood plasma pH?

$$pHi = pHconst + [2 \times (pHconst - pHt)] \times 0,33$$

$$pHe = pHt - (pHi - pHconst)$$

Comparisons of the studied parameters were carried out using the Wilcoxon Matched Pairs Test, Wald-Wolfowitz Runs Test and Spearman Rank Order Correlations, at the critical significance level of 0,05. The analyzed data are presented as «median and interquartile interval»: Me (RQ = UQ–LQ). The causal relationship between the indicators was evaluated using multiple logistic regression analysis. Statistical processing of the received data was made using computer programs of the STATISTICA package (StatSoft Statistica v.7.0).

RESULTS AND DISCUSSION

The data of pH venous blood plasma (pHb)

PURPOSE OF THE STUDY

The venous blood acid-base balance before and after the combined treatment, correlation of the venous blood pH indicators, relationship neoplasm and blood pH in patients with laryngeal cancer was study.

MATERIAL AND METHODS

Studies were performed in patients with laryngeal cancer categories T2–3 N0 M0 before and after the combined treatment (observation period 2012–2018, personal observation period after the combined treatment of at least three years). The age of the patients ranged from 34 to 65 years. The neoplasms morphological characteristic is keratinizing squamous cell carcinoma.

The patients were divided into four groups:

- Group 1 – 25 patients before the start of treatment.
- Group 2 – 21 patients (from Group 1) after completion of the combined treatment.
- Group 3 – 14 patients from Group 2 with positive results of treatment.
- Group 4 – 7 patients from Group 2 with a negative result of treatment (recurrence and/or metastasis of the neoplasm).

The control group consisted of 15 practically healthy people (Group C) of the same age.

Laboratory researches:

1. Examination of venous blood acid-base balance of patients with laryngeal cancer was carried – pH and pCO₂, pO₂ (mm/Hg), HCO₃⁻, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, CL⁻, Glu, Lac, mOsm (mmol/l).
2. To the small (≈ 2–2,5 mm³) crushed tumor fragment was added 0,5 ml of H₂O (pHconst = 7,328), the pH of the suspension was measured, which was regarded as the pH of the tumor.
3. Calculation of the pHi and pHe indicators was carried out according to the formula:

of patients, before the beginning and after treatment in table 1 are present.

The change in plasma pH in patients after treatment (7,35 → 7,31; p = 0,071) is not statistically significant, but it is important from a clinical point of view. But it should be noted, that all changes pH occur through changes in three independent variables – carbon dioxide, relative electrolyte concentrations, and total weak acid concentrations and some of these characteristics change and have statistically significant differences in groups 1 and 2 (increase in pCO₂ 46,08 → 48,8; HCO₃⁻ 24,9 → 26,0 and K⁺ 3,95 → 4,5, while pO₂ decreased 37,98 → 23,63) [21].

However, the patients in Group 2 had both positive (14 patients, who third Group constituted)

and negative (7 patients) treatment results (Group 4). Moreover, when comparing the data of the first and third groups, statistically significant spills are noted in Ca²⁺ indicators only (1,14 → 1,25), while comparing the data of the first and fourth groups,

significant differences were observed in indicators of pHb (7,35 → 7,22) pO₂ (37,98 → 20,0), HCO₃⁻ (24,9 → 22,2) и mOsm (284,1 → 288,4).

It is known, that increase in pCO₂ and HCO₃⁻ concentration will result in decrease in the pH [21]:

$$pH = pK \times \log [HCO_3^- / (0,03 \times pCO_2)]$$

But if these indicators have a clear correlation in the control group, then in 1, 2, 3 groups of patient there was a correlation for pHb & pCO₂ and

pHb & pO₂ and no correlation for pHb & HCO₃⁻, and in the fourth group the insignificant correlation was noted for pHb & pCO₂ and pHb & pO₂ (table 2).

Table 1

The acid-base balance indicators in the venous blood plasma of patients

Test	Group (Me; RQ = UQ-LQ)				p-level
	Group 1 (n = 25)	Group 2 (n = 21)	Group 3 (n = 14)	Group 4 (n = 7)	
pHb	7,35 7,42 - 7,31 = 0,11	7,31 7,34 - 7,31 = 0,03	7,32 7,38 - 7,31 = 0,07	7,29 7,31 - 7,26 = 0,05	*0,071 +0,509 *0,091
pCO ₂ mm/Hg	46,08 47,1 - 42,2 = 4,9	48,8 53,8 - 48,7 = 5,7	48,8 49,2 - 47,9 = 1,3	56,1 62,9 - 48,7 = 14,2	*0,027 +0,331 *0,018
pO ₂ mm/Hg	37,98 49,95 - 35,0 = 14,95	23,63 29,4 - 19,0 = 10,4	29,0 32,0 - 19,0 = 13,0	19,0 20,0 - 14,1 = 5,9	*0,002 +0,096 *0,063
HCO ₃ ⁻ mmol/l	24,9 25,19 - 24,65 = 0,54	26,0 28,7 - 25,1 = 3,6	25,02 26,0 - 24,8 = 1,2	25,8 29,0 - 20,7 = 8,3	*0,017 +0,272 *0,799
K ⁺ mmol/l	3,95 4,13 - 3,9 = 0,23	4,5 5,1 - 4,1 = 4,0	4,35 5,0 - 4,0 = 1,0	4,9 5,2 - 4,5 = 0,7	*0,009 +0,101 *0,063
Na ⁺ mmol/l	140,0 140,4 - 139,5 = 0,86	140,0 142,0 - 139,0 = 3,0	139,5 142,0 - 139,0 = 3,0	139,4 144,0 - 139,0 = 5,0	*0,972 +0,949 *0,554
Ca ²⁺ mmol/l	1,14 1,2 - 1,07 = 0,13	1,19 1,26 - 1,17 = 0,09	1,25 1,27 - 1,18 = 0,09	1,22 1,27 - 1,0 = 0,27	*0,106 +0,041 *0,866
Cl ⁻ mmol/l	107,0 109,0 - 107,0 = 2,0	108,0 109,0 - 107,7 = 1,3	109,0 109,0 - 104,0 = 5,0	108,0 111,0 - 108,0 = 3,0	*0,834 +0,529 *0,753
Glu mmol/l	5,5 5,7 - 4,9 = 0,8	5,5 5,9 - 5,2 = 0,7	5,15 5,9 - 4,7 = 1,2	5,5 5,9 - 5,2 = 0,7	*0,768 +0,754 *0,463
Lac mmol/l	1,65 1,81 - 1,5 = 0,31	1,8 2,2 - 1,6 = 0,6	1,75 2,2 - 1,5 = 0,7	2,0 2,3 - 1,5 = 0,8	*0,112 +0,379 *0,643
mOsm mmol/l	284,1 284,5 - 283,8 = 0,7	285,6 289,1 - 283,0 = 6,1	284,05 289,1 - 282,0 = 7,1	288,0 291,5 - 284,5 = 7,0	*0,395 +0,638 *0,176

Note: *p-level for G1 Vs G2 groups; +p-level for G1 Vs G3 groups; *p-level for G1 Vs G4 groups

Table 2

Correlations between plasma pH and pCO₂, pO₂ and HCO₃⁻ in control and in groups of patients

Spearman Rank Order Correlations	Groups									
	GC		G1		G2		G3		G4	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
pHb & pCO ₂	0,53	0,042	-0,75	0,0001	-0,61	0,003	-0,74	0,002	-0,39	0,378
pHb & HCO ₃ ⁻	0,56	0,029	-0,14	0,499	0,34	0,003	-0,07	0,819	-0,18	0,699
pHb & pO ₂	0,72	0,0003	0,65	0,001	-0,61	0,003	0,91	0,000	0,38	0,398

Changes in blood pH induce powerful regulatory effects at the level of the cell, organ, and organism, but how tumor pH (pH of cytoplasm + interstitial fluid) does it affect on blood pH and whether and to what extent it is possible to consider its dynamics as a predictor of the course of the disease or as performance evaluation of cancer patients treatment. However, we should highlight a few problems, associated with both the tumor and its microenvironment [7, 19–27].

Firstly, the resting pHi of a cell can be defined as the steady-state point at which net metabolic acid production is balanced by net membrane H^+/H^+ -equivalent transport. But these fluxes to show considerable regional variation in solid tumors, resulting in the potential for large pHi gradients alongside pHe non-uniformity.

Second, tumor histology and tumor volume is the most important factors determining the range of pHe's. A combination of poor vasculature perfusion, regional hypoxia and increased flux of carbons through fermentative glycolysis leads to extracellular acidosis in solid tumors, with extracellular pH values as low as 6,5, but overall, actual pH in squamous cell

carcinomas is $7,20 \pm 0,07$ (pHt in range 6,2–7,6) with the pHi and pHe values lying mostly in the range 7,1–7,65 and 6,2–6,9 respectively [28–32].

Thirdly, tissue pH is difficult to investigate by measuring pH in cells suspensions or monolayers prepared from cultured cells. Besides no equations which would allow accurate calculation of indicators pHi or pHe based on the pHt indicator. Rather, these calculations will confirm the trend – pHi and pHe will change in opposite directions (extracellular acidification and intracellular alkalinization).

In patients of groups 1 and 4, the determination of pHt and the calculation of pHi, pHe revealed decrease in pHt and pHe with increasing pHi in patients with recurrence and/or metastasis of the neoplasm (table 3). Obviously this can be explained by surviving in treatment tumor cells begin to actively proliferate and the acidic environment of the microenvironment contributes to tumor progression, stimulating invasion and metastasis, acidosis can be toxic to normal cells and mediate degradation and remodeling of the extracellular matrix, can enhance angiogenesis due to release of vascular endothelial growth factor, but themselves abnormal cells become less vulnerable [31, 33–37].

Table 3

Tumor pH indicators in patients of the 1 and 4 groups

Test	Group (Me; RQ = UQ–LQ)		p-level
	Group 1 (n = 25)	Group 4 (n = 7)	
pHt	7,05 7,09–7,02 = 0,07	6,98 7,035–6,915 = 0,12	0,002
pHe	6,87 6,852–6,712 = 0,14	6,75 6,742–6,502 = 0,24	0,002
pHi	7,51 7,636–7,596 = 0,04	7,56 7,741–7,621 = 0,12	0,057

It is necessary to point out the differences between some benchmarks and indicators of acid-base balance in the plasma of venous blood in primary patients and patients with recurrent laryngeal cancer. So, if pHb, pO_2 , and Cl^- patients have statistically significant differences from control data, then differences with control pCO_2 values are characteristic only for patients of Groups 1 and 3. On the contrary, differences in the HCO_3^- indices are characteristic only for patients of Group 4. There are statistically significant differences from the control indicators K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Glu, Lac, mOsm in patients of the first group and Cl^- and Lac of patients in the third group. Among the indicators in the third and fourth groups of patients, statistically significant differences were noted in the values of pHb, HCO_3^- and Glu (table 4).

Thus, the presented data indicate the presence of significant discrepancies in the control values of a number of indicators of acid-base balance and indicators of acid-base balance of patients

who successfully completed treatment, from the corresponding indicators of primary patients and patients with recurrent neoplasm.

However, how pHb is coupled to cancer cell growth? The final stage of the research was the determination of the relationship (not correlation) of blood pH and laryngeal tumors and it is necessary to recall that the odds ratio (OR) from 0 to 1 indicates a low probability of the event being investigated, the OR of 1 means that the likelihood of an event is the same in both groups. The greater the odds ratio unit, the more likely it is to expect an even to develop (table 5). The analysis is carried out in groups G1 & GC, G4 & GC and G3 & G4.

From the data presented in the table indicate the presence of a causal relationship in the «pHb – tumor» system in primary patients, but in patients in 3 and 4 Groups, the «pHb – tumor» connection is rather contradictory. Obviously, this can be explained both by the presence of a progressive neoplasm and by the aggressive nature of the treatment methods carried.

Table 4

The acid-base balance indicators in the venous blood plasma in the control group and in the first, third and fourth group patients

Test	Group (Me; RQ = UQ-LQ)				p-level
	Group C (n = 15)	Group 1 (n = 25)	Group 3 (n = 14)	Group 4 (n = 7)	
pHb	7,39 7,41-7,36 = 0,05	7,35 7,42 - 7,31 = 0,11	7,32 7,38 - 7,31 = 0,07	7,22 7,31 - 7,11 = 0,2	*0,002 ×0,038 +0,0001 °0,003
pCO ₂	46,7 48,2 - 45,8 = 2,4	46,08 47,1 - 42,2 = 4,9	48,8 49,2 - 47,9 = 1,3	48,8 58,8 - 48,3 = 10,5	*0,000 ×0,038 +0,299 °0,673
pO ₂	44,2 45,5 - 42,5 = 3,0	37,98 49,95 - 35,0 = 14,95	29,0 32,0 - 19,0 = 13,0	20,0 22,5 - 19,0 = 3,5	*0,000 ×0,0007 +0,0001 °0,353
HCO ₃ ⁻	24,1 25,0 - 24,1 = 0,9	24,9 25,19 - 24,65 = 0,54	25,02 26,0 - 24,8 = 1,2	22,2 23,8 - 20,7 = 3,1	*0,266 ×0,574 +0,040 °0,052
K ⁺	4,7 5,0 - 4,4 = 0,6	3,95 4,13 - 3,9 = 0,23	4,35 5,0 - 4,0 = 1,0	4,9 5,2 - 4,5 = 0,7	*0,005 ×0,347 +0,982 °0,151
Na ⁺	142,0 144,0 - 140,0 = 4,0	140,0 140,4 - 139,5 = 0,86	139,5 142,0 - 139,0 = 3,0	139,2 144,0 - 139,0 = 5,0	*0,032 ×0,347 +0,628 °0,933
Ca ²⁺	1,28 1,31 - 1,24 = 0,07	1,14 1,2-1,07 = 0,13	1,25 1,27-1,18 = 0,09	1,25 1,31 - 1,02 = 0,29	*0,032 ×0,187 +0,628 °0,151
Cl ⁻	105,0 107,0 - 102,0 = 5,0	107,0 109,0 - 107,0 = 2,0	109,0 109,0 - 104,0 = 5,0	109,0 111,0 - 108,0 = 3,0	*0,013 ×0,038 +0,040 °0,353
Glu	4,7 5,1 - 4,4 = 0,7	5,5 5,7 - 4,9 = 0,8	5,15 5,9 - 4,7 = 1,2	5,9 5,9 - 5,2 = 0,7	*0,072 ×0,574 +0,040 °0,544
Lac	2,1 2,4 - 1,9 = 0,5	1,65 1,81 - 1,5 = 0,31	1,75 2,2 - 1,5 = 0,7	2,0 3,2 - 1,5 = 1,7	*0,032 ×0,038 +0,319 °0,933
mOsm	288,0 291,1 - 286,0 = 5,1	284,1 284,5 - 283,8 = 0,7	284,05 289,1 - 282,0 = 7,1	288,4 290,0 - 284,5 = 5,5	*0,000 ×0,187 +0,077 °0,673

Note: *p-level for GC vs G1 groups; ×p-level for GC Vs G3 groups; +p-level for GC Vs G4 groups; °p-level for G3 Vs G4 groups

Table 5

Relationship of the progressive tumors and venous blood plasma pH, pCO₂, pO₂ and HCO₃⁻

Test	Logistic regression											
	G1 & GC				G4 & GC				G3 & G4			
	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO ₃ ⁻	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO ₃ ⁻	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO ₃ ⁻
Estimate	11,91	0,026	0,025	0,909	0,94	0,67	2,96	1,03	6,5E+01	6E+01	0,17	1,5E+0
OR (unit ch)	141312	1,026	1,026	0,402	0,39	0,51	19,5	2,8			1,18	4,4E+0
OR (range)	12,95	1,619	4,109	0,013	0,65	0,01		366	4,5E+10	5E+10	218	4,5E+0,5

CONCLUSION

Acid-base balance indicators obviously cannot be considered as unconditional markers of carcinogenesis,

but their monitoring and, in particular, venous blood pH, of patients after special treatment, can help determine the risk group of patients who may develop of a malignant neoplasm recurrence.

REFERENCE

- DiGiammarino EL, Lee AS, Cadwell C, Zhang W et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. *Nat. Struct. Biol.* 2002; 9 (1): 12–16. DOI: 10.1038/nsb730.
- Capuano P, Capasso G. The importance of intracellular pH in the regulation of cell function. *G Ital Nefrol.* 2003; 20 (2): 139–150.
- Legadic-Gossmann D, Huc L, Lecureul V. Alterations of intracellular pH homeostasis in apoptosis: origins and roles. *Cell Death Differ.* 2004; 11 (9): 953–961. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401466
- Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, Jain, RK. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nat. Med.* 1997; 3 (2): 177–182.
- Casey, JR, Grinstein, S, Orlowski J. Sensors and regulators of intracellular pH. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11 (1): 50–61. DOI: 10.1038/nrm2820.
- Webb BA., Chimenti M, Jacobson MP, Barber DL. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11 (9): 671–677. DOI: 10.1038/nrc3110
- Persi E, Duran-Frigola M, Damaghi M, Roush WR et al. Systems analysis of intracellular pH vulnerabilities for cancer therapy. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 2997. DOI: 10.1038/s41467-018-05261-x.
- Barathova M, Takacova M, Holotnakova T, Gibadulinova A et al. Alternative splicing variant of the hypoxia marker carbonic anhydrase IX expressed independently of hypoxia and tumour phenotype. *Br J Cancer.* 2008; 98 (1): 129–136. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604111.
- Damaghi M, Wojtkowiak JW, Gillies RJ. pH sensing and regulation in cancer. *Front Physiol.* 2013; 4: 370. DOI: 10.3389/fphys.2013.00370.
- Kulikov VA, Belyaeva LE. On bioenergetics of a tumoral cell. *Vestnik vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; 14 (6): 5–14.
- Ludwig MG, Vanek M, Guerini D, Gasser JA et al. Proton-sensing G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2003; 425 (6953): 93–98. DOI: 10.1038/nature01905.
- Bumke MA, Neri D, Elia G. Modulation of gene expression by extracellular pH variations in human fibroblasts: a transcriptomic and proteomic study. *Proteomics.* 2003; 3 (5): 675–688. DOI: 10.1002/pmic.200300395.
- Chiche J, Brahim-Horn MC, Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. *J Cell Mol Med.* 2010; 14 (4): 771–794. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00994.x.
- McCarty MF, Whitaker J. Manipulating tumor acidification as a cancer treatment strategy. *Altern Med Rev.* 2010; 15 (3): 264–272.
- Miranda-Gonçalves V, Reis RM, Baltazar F. Lactate Transporters and pH Regulation: Potential Therapeutic Targets in Glioblastomas. *Curr Cancer Drug Targets.* 2016; 16 (5): 388–399.
- Corbet C, Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nat. Rev. Cancer.* 2017; 17 (10): 577–593. DOI: 10.1038/nrc.2017.77.
- Granja S, Tavares-Valente D, Queiros O, Baltazar F. Value of pH regulators in the diagnosis, prognosis and treatment of cancer. *Semin Cancer Biol.* 2017; 43: 17–34. DOI: 10.1016/j.semcancer.2016.12.003.
- Parks SK, Pouyssegur J. Targeting pH regulating proteins for cancer therapy—Progress and limitations. *Semin Cancer Biol.* 2017; 43: 66–73. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.01.007.
- Prescott DM, Charles HC, Poulson JM, Page RL et al. The relationship between intracellular and extracellular pH in spontaneous canine tumors. *Clin Cancer Res.* 2000; 6 (6): 2501–2505.
- Fellenz MP, Gerweck LE. Influence of extracellular pH on intracellular pH and cell energy status: relationship to hyperthermic sensitivity. *Radiat Res.* 1988; 116 (2): 305–312.
- Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care.* 2000; 4 (1): 6–14. DOI: 10.1186/cc644.
- Capuano P, Capasso G. The importance of intracellular pH in the regulation of cell function. *G Ital Nefrol.* 2003; 20 (2): 139–150.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144 (5), 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Criscitiello C, Esposito A, Curigliano G. Tumor-stroma crosstalk: targeting stroma in breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26 (6): 551–555. DOI: 10.1097/CCO.000000000000122.

25. Swietach P, Vaughan-Jones RD, Harris AL, Hulikova A. The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; 396 (1638): 20130099. DOI: 10.1098/rstb.2013.0099.
26. Huber V, Camisaschi C, berzi A, Ferro S et al. Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immuneescapeandnoveltargetofimmunomodulation. *Seminars in Cancer Biology.* 2017; 43: 74–89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001.
27. Puppulin L, Hosogi S, Sun H, Matsuo K et al. Bioconjugation strategy for cell surface labelling with gold nanostructures designed for highly localized pH measurement. *Nature Communications.* 2018; 9, Article number: 5278. DOI: 10.1038/s41467-018-07726.
28. Engin K, Leeper DB, Cater JR et al. Extracellular pH distribution in human tumours. *Int J Hyperthermia.* 1995; 11 (2): 211–216.
29. Swietach P, Vaughan-Jones RD, Harris AL. Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26 (2): 299–310. DOI: 10.1007/s10555-007-9064-0.
30. Swietach P, Hulikova A, Vaughan-Jones RD, Harris AL. New insights into the physiological role of carbonic anhydrase IX in tumour pH regulation. *Oncogene.* 2010; 29 (50): 6509–6521. DOI: 10.1038/ONC.2010.455.
31. Damaghi M, Tafreshi NK, Lloyd MC, Sprung R et al. Chronic acidosis in the tumour microenvironment selects for overexpression of LAMP2 in the plasma membrane. *Nat Commun.* 2015; 6: 8752. DOI: 10.1038/ncomms9752
32. Morishima H, Jumpei Washio J, Kitamura J, Shinohara Y et al. Real-time monitoring system for evaluating the acid-producing activity of oral squamous cell carcinoma cells at different environmental pH. *Scientific Reports* 7, Article number: 10092 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-10893-y.
33. Harris AL. Hypoxia – a key regulatory factor in tumor growth. *Nature Rev Cancer.* 2002; 2 (1): 38–47. DOI: 10.1038/nrc704
34. Cheng C, Sharp PA. Regulation of CD44 alternative splicing by SRm160 and its potential role in tumor cell invasion. *Mol Cell Biol.* 2006; 26 (1): 362–370. DOI:10.1128/MCB.26.1.362-370.2006.
35. Prochazka L, Tesarik R, Turanek J. Regulation of alternative splicing of CD44 in cancer. *Cell Signal.* 2014; 26 (10): 2234–2239. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.07.011.
36. Cali B, Molon B, Viola A. Tuning cancer fate: the unremitting role of host immunity. *Open Biol.* 2017; 7 (4): pii: 170006. DOI: 10.1098/rsob.170006.
37. Marquardt S, Solanki M, Spitschak A, Vera J, Pützer BM. Emerging functional markers for cancer stem cell-based therapies: Understanding signaling networks for targeting metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2018; 53: 90–109. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.06.006.

Стаття надійшла до редакції 16.09.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.4](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.4)

С. В. Сідь, В. В. Литвиненко

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

E. V. Sid, V. V. Litvinenko

State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ МАРКЕРАМИ ДЕГРАДАЦІЇ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ ТА СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Relationships between markers of extracellular matrix degradation and systemic inflammatory response among patients with acute myocardial infarction

Резюме

Незважаючи на всі профілактичні, діагностичні та лікувальні можливості сьогодення хвороби системи кровообігу є провідними причинами смертності дорослого населення як у світі так і в Україні сучасні консенсуси Європейського товариства кардіологів мають рекомендації з багатолітнім доказовим досвідом щодо діагностики гострого інфаркту міокарда. Вони наголошують, що біомаркери некрозу міокарда повинні відповідати сучасним вимогам точності, відтворюваності, а особливо чутливості та специфічності. Наразі сумісно з класичними маркерами пошкодження серцевого м'язу все частіше в клінічній практиці використовуються маркери, що відображають різні патогенетичні напрямки розвитку гострого інфаркту міокарда: маркери міокардіальної дисфункції та маркери активації запально-го процесу.

Мета дослідження. Визначити взаємозв'язки між маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Матеріали та методи. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 305 хворих на ІХС: 162 хворих зі STEMI, 81 особи з NSTEMI і контрольну групу склали 62 пацієнти зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 31 людині). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по січень 2018 року

Abstract

Despite all the preventive, diagnostic and therapeutic possibilities of our time, diseases of the circulatory system are the leading causes of death among adult population both in the world and in Ukraine. Modern consensuses of the European society of Cardiology have recommendations with many years of based-on-evidence experience in the diagnosis of acute myocardial infarction. They note that biomarkers of myocardial necrosis must meet modern requirements of accuracy, reproducibility, and especially sensitivity and specificity. Now, together with classical markers of heart muscle damage, markers reflecting various pathogenetic directions of acute myocardial infarction are increasingly used in clinical practice; they include markers of myocardial dysfunction and markers of inflammatory process activation.

Purpose of the study. Identify relationships between markers of the extracellular matrix degradation and systemic inflammatory response among patients with acute myocardial infarction.

Materials and methods. Results of the study are based on data from a comprehensive survey of 305 IHD patients: 162 patients with STEMI, 81 individuals with NSTEMI, and the control group consisted of 62 patients with angina pectoris (functional class II and III for 31 people). The sample of patients was carried out in the period from 2015 to January 2018 on the basis of MI «Regional medical center of cardiovascular diseases» of the Zaporizhzhia regional Council. All

на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Всі 305 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю (при цьому співвідношення чоловіків до жінок було 4 до 1).

Результати та обговорення. Найбільш високий рівень ВЧ-СРБ був у групі хворих STEMI та склав 10,91 (9,40–13,43) мг/л і достовірно перевищував на 24% рівень цього показника в групі хворих на NSTEMI – 8,80 (7,05–10,91) мг/л, ($p < 0,05$). Рівень показника ФНП-а був достовірно найбільшим у групі хворих STEMI 2,10 (1,53–2,86) нг/мл проти рівня 1,67 (1,09–2,20) нг/мл групи хворих NSTEMI, ($p < 0,05$) і перевищував у 2,4 рази рівень 0,89 (0,67–1,55) нг/мл у групі осіб хворих на стабільну ІХС ($p < 0,05$). У хворих ГІМ обох груп як з STEMI, так і NSTEMI, спостерігалось підвищення рівня ІЛ-6 у порівнянні з групою осіб хворих на стабільну ІХС, де цей показник дорівнював 2,26 (1,22–3,66) нг/мл, у 5-й 3,2 рази відповідно, ($p < 0,05$). Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 серед груп хворих STEMI і NSTEMI склало 2,78 (1,72–4,68) проти 1,82 (1,49–2,36) відповідно і було на 50,8% вище ($p < 0,05$). Були виявлені прямі зв'язки між: рівнями МПП-9 та ВЧ-СРБ ($R = +0,61$, $p = 0,001$), рівнями МПП-9 та ФНП-а ($R = +0,62$, $p = 0,001$), рівнем МПП-9 та співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10, рівнями ТІМП-2 та ВЧ-СРБ ($R = +0,50$, $p = 0,001$).

Ключові слова: матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-2, гострий інфаркт міокарда.

305 surveyed people were comparable in age, social status, and gender (with the ratio of men to women was 4 to 1).

Results and discussion. The highest level of HS-CRP was in the group of STEMI patients and amounted to 10,91 (9,40–13,43) mg/l and significantly exceeded by 24% the level of this indicator in the group of NSTEMI patients – 8,80 (7,05–10,91) mg/l, ($p < 0,05$). The level of TNF- α was significantly higher in the STEMI group of 2,10 (1,53–2,86) pg/ml versus 1,67 (1,09–2,20) pg/ml in the NSTEMI group of patients, ($p < 0,05$) and the leap rate was 2,4 times higher than the level of 0,89 (0,67–1,55) pg/ml in the group of patients with stable IHD ($p < 0,05$). In both groups of AMI patients with both STEMI and NSTEMI, there was a significant increase in IL-6 levels compared to the group of patients with stable IHD, where this indicator was 2,26 (1,22–3,66) pg/ml, 5 and 3,2 times, respectively ($p < 0,05$). The IL-6/IL-10 ratio in the STEMI and NSTEMI groups was 2,78 (1,72–4,68) versus 1,82 (1,49–2,36), respectively, and was significantly 50,8% higher ($p < 0,05$). Reliable direct links were found between: the levels of MPP-9 and HF-CRP ($R = +0,61$, $p = 0,001$), the levels of MPP-9 and TNF- α ($R = +0,62$, $p = 0,001$), the level of MPP-9 and the IL-6/IL-10 ratio, the levels of TIMP-2 and CRP ($R = +0,50$, $p = 0,001$).

Keywords: matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, acute myocardial infarction.

ВСТУП

Не зважаючи на всі профілактичні, діагностичні та лікувальні можливості сьогодення хвороби системи кровообігу є провідними причинами смертності дорослого населення як у світі так і в Україні. Поява та розвиток реперфузійних центрів на території України помітно знизили смертність від гострого інфаркту міокарда та його ускладнень до 4%, що відповідає рівню розвинених країн світу. Між тим висока ймовірність гострої серцевої недостатності та розвиток порушень ритму загрожуючих життю є основною причиною смерті даної грипи пацієнтів [1, 2].

Термін гострий інфаркт міокарда доцільно використовувати при доведеності факту пошкодження міокарду та клінічними проявами некрозу міокарда, що дає можливість припустити наявність ішемії серцевого м'язу. Сучасні консенсуси Європейського товариства кардіологів мають рекомендації з багатолітнім доказовим досвідом діагностики як зі STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) так і з NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction) варіантів розвитку гострого інфаркту міокарда. Вони наголошують, що біомаркери некрозу міокар-

ду повинні відповідати сучасним вимогам точності, відтворюваності, а особливо чутливості та специфічності. Проте пошук нових біологічних маркерів щодо діагностики гострого інфаркту міокарда та прогнозування виникнення небажаних серцево-судинних подій ведеться і в даний час [3, 4].

На сьогодні сумісно з класичними маркерами пошкодження серцевого м'язу все частіше в клінічній практиці використовуються маркери, що відображають різні патогенетичні напрямки розвитку гострого інфаркту міокарда: маркери некрозу, маркери міокардальної дисфункції та маркери активації запального процесу. Останні не досить вивчені і тому не використовуються у широкій рутинній клінічній практиці, але такі маркери, як матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9) та тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (ТІМП-2), за опублікованими матеріалами зображають об'єм сформованої зони некрозу та є незалежними предикторами небажаних серцево-судинних подій у хворих з гострим інфарктом міокарда [5, 6].

Прозапальні цитокіни безпосередньо беруть участь у розвитку гострих коронарних подій. Разом з тим, внесок медіаторів запалення у ме-

ханізм розвитку різних форм ІХС і зокрема ГІМ, у реальній клінічній практиці потребує подальшого вивчення. Залишається дискусійним їх діагностичне і прогностичне значення у хворих з різними варіантами ГІМ. Особливо актуальним представляється аналіз взаємозв'язку цитокінового дисбалансу з маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу [7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити взаємозв'язки між маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 305 хворих на ІХС: 162 хворих зі STEMI, 81 особи з NSTEMI і контрольну групу склали 62 пацієнта зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 31 людині). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по січень 2018 року на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Усі 305 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю (при цьому співвідношення чоловіків до жінок було 4 до 1).

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 46 до 75 років; для жінок постменопаузальний період більше 1 року; наявність ГКС у перші 12 годин від початку захворювання; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: атріоventрикулярна блокада II–III ступеня; постійна форма фібриляції передсердь; виявлення вроджених і набутих гемодинамічно значущих вад серця; хронічна серцева недостатність III стадії; виявлена аневризма лівого шлуночка; декомпенсована супутня патологія; гострі запальні захворювання або загострення хронічних; аортокоронарне шунтування в анамнезі; онкологічні захворювання.

Всім хворим виконували комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Верифікацію діагнозу ГІМ було виконано на підставі ESC/ACCF/AHA/WHF Third universal definition of myocardial infarction (2012) з урахуванням рекомендацій ESC Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [9, 10]. Розподіл хворих на групи проводили після встановлення відповідності хворих щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності елевації сегмента ST:

- до першої групи увійшли 162 хворих зі STEMI (медіана віку 60 (52–64) років);

- другу – 81 хворих з NSTEMI (медіана віку 61 (56–65) років);

- третю групу склали 62 хворих на стенокардію напруги (медіана віку 61 (57–64,0) років).

Характеристика хворих залучених у дослідження. Ризик смерті пацієнтів розраховували за шкалою GRACE 2.0 (Global Registry of Acute Coronary Events). Медіани значень балів за цією шкалою мали відмінності між групами обстежених хворих, і склали у групі хворих STEMI 104 (91–115) бала проти 85,0 (75–95) бала у групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$).

Рівень МБ-КФК у хворих STEMI склав 47,63 (24,10–96,75) од/л і був вище рівня 32,70 (19,72–45,45) од/л групи NSTEMI ($p < 0,05$). Медіана рівня тропоніна I склала 4,90 (0,92–6,81) нг/мл у групі хворих STEMI і була вище проти значення 1,28 (0,63–3,29) нг/мл у групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$).

Імуноферментний аналіз. Зразки крові забірвали через 24 години після початку клінічних проявів та через 14 діб. Забір крові здійснювали з ліктьової вени голкою, самопливом, у пробірки з ЕДТА і розділяючим гелем. Далі кров центрифугували при 3000 об/хв. протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Отриману плазму переливали в пробірки типу «Еппендорф», потім негайно заморожували і зберігали при температурі -24°C до моменту проведення дослідження, не допускаючи повторного циклу замерзання-розмерзання. Рівень МПП-9 і ТІМР-2 в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів Human MMP-9 (TIMP-2) ELISA kit (RayBiotech, США) згідно з методикою, викладеною в інструкції до тест-систем. Аналіз проводився за допомогою імуноферментного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Мінімальний рівень детекції ММП-9 був 10 пг/мл і ТІМР-2 – 2 пг/мл. Вміст ВЧ С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлин- α у плазмі крові визначали імуноферментним методом, за допомогою стандартних наборів: «ВЧ СРБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест» і «ФНП- α -ІФА-Бест» згідно з доданою інструкцією. Вміст інтерлейкіну-6 (інтерлейкіну-10, ФНП- α) у плазмі крові виражали в пг/мл.

Лікування хворих. Хворим проводили лікування згідно наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року. У групі пацієнтів з STEMI була проведена така терапія: поєднання системної тромболітичної терапії (ТЛТ) і імплантації стенту було у 36 (22,2%) пацієнтів, системна ТЛТ була проведена 41 (25,3%) хворому, імплантація стенту – 71 (43,8%), і 14 особам (8,7%) проведено консервативне лікування.

Подальше лікування хворих проводилося з використанням антикоагулянтів, антиагрегантів, селективного β -адреноблокатора, інгібітора АПФ, гіполіпідемічних засобів і нітратів. Усім хворим була призначена подвійна антиагре-

гантна терапія: аспірин (Аспірин Кардіо, Bayer) призначали в дозі 100 мг 1 раз на добу і клопідогрель (Плавикс, Sanofi-Aventis) по 75 мг у середину 1 раз на добу або тікагрелор (Брилінта, AstraZeneca) по 90 мг у середину 2 раз на добу. Був призначений статин – аторвастатин (Торваркард, Zentiva) 40 мг або 80 мг 1 раз на добу per os або розувастатин (Розукард, Zentiva) 20 мг або 40 мг усередину 1 раз на добу, у залежності від ліпідного профілю.

Статистична обробка отриманих результатів. Отримані дані мали розподіл відмінний від нормального, і представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону Me [Q25; Q75]. Результати дослідження оброблені методами параметричної або непараметричної статистики в залежності від розподілу вибірки, за допомогою спеціалізованих комп'ютерних прикладних програм ApacheOpenOffice (version 4.1) і PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998–2016). При порівнянні більше двох незалежних змінних

використовували дисперсійний аналіз (One-way ANOVA) з подальшим використанням апостеріорних тестів. Рівність дисперсій перевіряли за допомогою тесту Левені. При рівності дисперсій в досліджуваних групах застосовували критерій Шеффе, а в разі відсутності рівності дисперсій вдавались до тесту Т2-Тамхейна. У разі розподілу даних, відмінного від нормального, використовували аналог дисперсійного аналізу методом Krukal-Wallis з подальшим post-hoc аналізом за допомогою критерію Данна. Взаємозв'язок двох кількісних показників оцінювали за результатами кореляційного аналізу, застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювали рівні МПП-9, ТИМП-2 та їх співвідношення у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI та групою стабільної ІХС. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівні МПП-9, ТИМП-2 та їх співвідношення у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI та групи стабільної ІХС

Показник, одиниця вимірювання	STEMI (n = 162)	NSTEMI (n = 81)	Стабільна ІХС (n = 62)
	Me (Q25–Q75)		
МПП-9, пг/мл	5286,90 (4038,10–6116,80)	1858,90 (1493,30–2304,15)	466,70 (358,60–568,40)
	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} < 0,001$
ТИМП-2, пг/мл	466,90 (372,70–563,23)	342,80 (292,33–390,55)	182,99 (148,70–226,77)
	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} < 0,001$
МПП-9/ТИМП-2	10,32 (8,64–12,13)	5,41 (4,68–6,47)	2,47 (2,08–2,89)
	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} < 0,001$

Рівень МПП-9 в групі хворих STEMI склав 5286,90 (4038,10–6116,80) пг/мл і був вище, як проти значення 1858,90 (1493,30–2304,15) пг/мл у групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$), так і в порівнянні з групою стабільної ІХС, де цей показник був 466,70 (358,60–568,40) пг/мл, ($p < 0,05$). Достовірно рівень МПП-9 був 2,9 рази вище у групі хворих STEMI, ніж в групі хворих NSTEMI.

Підвищення рівня ТИМП-2 було в групі хворих STEMI вище на 35,9% у порівнянні зі значенням 342,80 (292,33–390,55) пг/мл, ($p < 0,05$) у групі NSTEMI, і вище в 2,6 рази в порівнянні зі значенням 182,99 (148,70–226,77) пг/мл у групі стабільної ІХС, ($p < 0,05$). Рівень ТИМП-2 також був вище в групі STEMI 342,80 (292,33–390,55) пг/мл проти значення 182,99 (148,70–226,77) пг/мл у хворих стабільною ІХС ($p < 0,05$).

Співвідношення МПП-9/ТИМП-2 у хворих зі STEMI склало 10,32 (8,64–12,13) і перевищу-

вало в 1,9 рази медіану цього показника у групі NSTEMI, де цей показник склав 5,41 (4,68–6,47), ($p < 0,05$). У групі хворих з NSTEMI відзначалось достовірне збільшення цього показника в 2,2 рази проти рівня 2,47 (2,08–2,89) у групі стабільної ІХС, ($p < 0,05$).

Рівні маркерів системної запальної відповіді у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI і групи стабільної ІХС представлені в таблиці 2.

Найбільш високий рівень ВЧ-СРБ був у групі хворих STEMI й склав 10,91 (9,40–13,43) мг/л та перевищував на 24% рівень цього показника у групі хворих на NSTEMI, – 8,80 (7,05–10,91) мг/л, ($p < 0,05$). У порівнянні з групою осіб хворих на стабільну ІХС, де рівень ВЧ-СРБ становив 4,77 (3,52–6,24) мг/л, у групі хворих STEMI його рівень був у 2,3 рази вище ($p < 0,05$).

Рівень показника ФНП-а був найбільшим у групі хворих STEMI 2,10 (1,53–2,86) пг/мл про-

ти 1,67 (1,09–2,20) пг/мл групи хворих NSTEMI, ($p < 0,05$) і перевищував у 2,4 рази рівень 0,89 (0,67–1,55) пг/мл у групі осіб хворих на стабільну ІХС ($p < 0,05$). Рівень 1,67 (1,09–2,20) пг/мл у групі хворих NSTEMI був у 1,9 рази вище, ніж у групі хворих на стабільну ІХС ($p < 0,05$).

У хворих ГІМ в обох групах як STEMI, так і NSTEMI, спостерігалось підвищення рівня ІЛ-6 у порівнянні з групою осіб хворих на стабільну ІХС, де цей показник дорівнював 2,26 (1,22–3,66) пг/мл, у 5 рази і 3,2 рази відповідно, ($p < 0,05$). При цьому рівень у групі хворих STEMI був на 53,3% вище рівня 7,34 (6,01–8,41) пг/мл групи хворих на NSTEMI ($p < 0,05$). Не було вияв-

лено статистично значущої різниці між рівнем ІЛ-10 у всіх трьох групах дослідження ($p > 0,05$).

Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 було достовірним у групі хворих STEMI у порівнянні з NSTEMI – 2,78 (1,72–4,68) проти 1,82 (1,49–2,36) відповідно ($p < 0,05$). Зазначалась відмінність між значенням даного показника 0,60 (0,37–0,77) у групі хворих на стабільну ІХС та групах хворих STEMI і NSTEMI ($p < 0,05$).

За допомогою кореляційного аналізу проводили виявлення можливих взаємозв'язків між маркерами системної запальної відповіді та деградації екстрацелюлярного матриксу. Отримані результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 2

Рівні маркерів системної запальної відповіді у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI і групи стабільної ІХС

Показник, одиниця вимірювання	STEMI (n = 162)	NSTEMI (n = 81)	Стабільна ІХС (n = 62)
	Me (Q25–Q75)		
ВЧ-СРБ, мг/л	10,91 (9,40–13,43)	8,80 (7,05–10,91)	4,77 (3,52–6,24)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
ФНП- α , пг/мл	2,10 (1,53–2,86)	1,67 (1,09–2,20)	0,89 (0,67–1,55)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} = 0,01$	$p_{1-3} < 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	11,25 (8,01–15,02)	7,34 (6,01–8,41)	2,26 (1,22–3,66)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	3,75 (2,53–5,93)	4,15 (3,02–4,85)	4,55 (3,18–6,28)
	$p = 0,18$		
ІЛ-6/ІЛ-10	2,78 (1,72–4,68)	1,82 (1,49–2,36)	0,60 (0,37–0,77)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$

Таблиця 3

Кореляції між маркерами маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді

Показник, одиниця вимірювання	МПП-9, пг/мл	ТІМП-2, пг/мл	МПП-9/ТІМП-2
ВЧ-СРБ, мг/л	R = +0,61	R = +0,50	R = +0,45
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$
ФНП- α , пг/мл	R = +0,62	R = +0,45	R = +0,42
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	R = +0,53	R = +0,41	R = +0,45
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	R = -0,22	R = -0,17	R = -0,12
	$p = 0,001$	$p = 0,008$	$p = 0,07$
ІЛ-6/ІЛ-10	R = +0,62	R = +0,46	R = +0,47
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$

Були виявлені достовірні прямі зв'язки між: рівнями МПП-9 та ВЧ-СРБ (R = +0,61, $p = 0,001$), рівнями МПП-9 та ФНП- α (R = +0,62, $p = 0,001$), рівнем МПП-9 та співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10, рівнями ТІМП-2 та ВЧ-СРБ (R = +0,50, $p = 0,001$).

Зворотні зв'язки між рівнем МПП-9 і ТІМП-2 та ІЛ-10 хоча і були але мали слабку силу.

Визначення рівня металопротеїназ і тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ при інфаркті міокарда вивчається вже давно. Пору-

шення балансу між ММП і ТІМП зумовлює ті чи інші типи гострого інфаркту міокарда. Отримані нами результати означають, що рівні ММП-9 прогресивно збільшуються у пацієнтів зі STEMI ніж у хворих групи NSTEMI та групи хворих з стабільною ІХС. Це збігається з результатами дослідження G. M. Hamed і M. F. A. Fattah, які за допомогою ROC-аналізу визначили, рівень ММП-9 здатний розрізняти хворих зі STEMI від нестабільної стенокардії. Вони припустили, що рівень ММП-9 може бути раннім маркером тяжкості перебігу ІХС [11].

У недавньому дослідженні, проведеному U. S. Owolabi et al. рівень ММП-9 був вищим у пацієнтів з ГІМ порівняно зі стабільною ІХС (412 пг/мл проти 168 пг/мл, $p = 0,002$). Також рівень ММП-9 був значно вищим у гострій фазі захворювання ($411,73 \pm 419,60$) пг/мл у порівнянні з фазою спокою ($213,35 \pm 113,13$) пг/мл, $p = 0,001$) у групі ГІМ [12].

Процеси деструкції і репарації, обумовлені некрозом міокарда, нерозривно пов'язані з поняттям «запалення». Вони відіграють важливу роль у постінфарктному ремодельованні серця. За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що підвищення активності металопротеїназ відбувається внаслідок збільшення у плазмі прозапальних цитокінів. Хоча існує певна обмеженість дослідження, яка полягає в тому, що до цих пір, не існує стандартної точки відсікання запального процесу за маркерами ІЛ-6, ІЛ-10. Імунозапальна відповідь різного ступеня визначається практично при всіх основних формах кардіальної патології, а ГІМ є класичним прикладом асептичної запальної реакції, що розвивається слідом за розвитком некрозу [13, 14].

Подальші дослідження будуть направлені на визначення чи асоціюється збільшення рівнів ІЛ-6, ММП-9 у плазмі крові або спів-

відношення ІЛ-6/ІЛ-10 з високим ризиком несприятливого перебігу ІХС. Так за результатами дослідження K. Suryana et al. (2017) повідомили, що високий рівень ММП-9 в плазмі крові або співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 є предикторами кардіоваскулярних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом [15].

Таким чином, наші дані свідчать про значно вищі рівні маркерів деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді при ГІМ зокрема у групі STEMI, як у порівнянні з NSTEMI так і групою стенокардії напруги. Ідентифікація релевантних відмінностей між підтипами ГІМ, як показано тут з ММП-9 і прозапальними цитокінами дає можливість більш глибокого розуміння унікальної патобіології ІХС. Однак на сьогодні існують певні розбіжності щодо активності ММП-9 і цитокінів за добовими термінами після STEMI, що демонструє відсутність єдиної думки у цьому питанні. Також залишаються не визначеними найбільш оптимальні діагностичні терміни оцінки системи матриксних металопротеїназ і цитокінів у хворих з гострим інфарктом міокарда.

ВИСНОВКИ

1. У хворих зі STEMI відзначається підвищення рівня ММП-9, ТІМП-2 і співвідношення ММП-9/ТІМП-2, що дозволяє відрізнити дану категорію хворих від пацієнтів з NSTEMI і стабільною стенокардією.

2. Системна запальна відповідь за значеннями рівнів ВЧ-СРБ, ФНП- α та ІЛ-6 більш виражена у хворих зі STEMI ніж у тих хто мав NSTEMI.

3. Маркери деградації екстрацелюлярного матриксу мають сильні взаємозв'язки з показниками системної запальної відповіді у хворих з гострим інфарктом міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Oras A, Tomas J, Mar P-R et al. Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842-897 Europeans. *Cardiovascular Research*. 2020; 116 (1): 149–157. DOI: 10.1093/cvr/cvz197.
2. Takuma T, Koki S, Takahiro Hi et al. Impact of Late Ventricular Arrhythmias on Cardiac Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019; 2019: 1–9. DOI: 10.1155/2019/5345178.
3. Kingma JG. Myocardial Infarction: An Overview of STEMI and NSTEMI Physiopathology and Treatment. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2018; 8 (11): 498–517. DOI: 10.4236/wjcd.2018.811049.
4. Mack M, Gopal A. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Heart failure clinics*. 2016; 12 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.04.003.
5. Bencsik P, Sasi V, Kiss K et al. Serum lipids and cardiac function correlate with nitrotyrosine and MMP activity in coronary artery disease patients. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45 (7): 692–701. DOI: 10.1111/eci.12458.
6. Zhu JJ, Zhao Q, Qu HJ et al. Usefulness of plasma matrix metalloproteinase-9 levels in prediction of in-hospital mortality in patients who received emergent percutaneous coronary artery intervention following myocardial infarction. *Oncotarget*. 2017; 8 (62): 105809–105818. DOI: 10.18632/oncotarget.22401.
7. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW et al. Inflammatory markers in ST-elevation acute

myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016; 5 (4): 382–395. DOI: 10.1177/2048872615568965.

8. Fang L, Moore XL, Dart AM et al. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2015; 12 (3): 305–312. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.020.

9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33 (20): 2551–2567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184.

10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.

11. Hamed GM, Fattah MF. Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015; 21 (8): 705–711. DOI: 10.1177/1076029614567309.

12. Owolabi US, Amraotkar AR, Coulter AR et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020; 49 (2): 235–244.

13. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circulation research*. 2016; 119 (1): 91–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.

14. Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z et al. Pro-and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. *International journal of cardiology*. 2016; 221: 632–636. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.073.

15. Suryana K, Wita W, Widiana IG et al. Low II-10 Plasma Levels, High II-6/II-10 Ratio and Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Associated With High Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2017; 10 (3): 1229–1238. DOI: 10.13005/bpj/1225.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(44\).2020.5](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(44).2020.5)З. В. Лашкул¹, В. В. Чемирисов¹, В. Л. Курочка¹, І. В. Машихіна², Г. Л. Поляков²¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» Запоріжжя, Україна²Комунальна установа «Обласний центр медико-соціальної експертизи» Запорізької обласної ради Запоріжжя, УкраїнаZ. V. Lashkul¹, V. V. Chemirisov¹, V. L. Kurochka¹, I. V. Mashikhina², G. L. Poliakov²¹State institution «Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education of the Ministry of health of Ukraine» Zaporizhzhia, Ukraine²Municipal Institution «Regional center for medical and social expertise» of Zaporizhzhia regional council Zaporizhzhia, Ukraine

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПРИЧИН ІНВАЛІДНОСТІ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ЗАПОРІЗЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА 2013–2018 РОКИ

Dynamics analysis of the reasons for disability among population of Zaporizhzhia region at 2013–2018

Резюме

Мета роботи. Вивчити динаміку основних причин інвалідності серед населення Запорізької області за 2013–2018 роки.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження була статистична звітність медико-соціальних експертних комісій Запорізького обласного центру медико-соціальної експертизи за 2013–2018 роки.

Проведено статистичну обробку даних з розрахунками інтенсивних показників на 10 тисяч всього населення та на 10 тисяч дорослого населення Запорізької області. Статистична обробка матеріалів дослідження виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v. 6.0.).

Результати. Показник інвалідності можна вважати відображенням успішності суспільства, соціальної захищеності та рівня і якості здоров'я населення.

У статті наведено аналіз динаміки причин інвалідності серед населення Запорізької області за 2013–2018 роки за даними щорічних звітів медико-соціальних експертних комісій. Нами проведено аналіз причин інвалідності серед населення Запорізької області за 2013–2018 роки.

Основними причинами інвалідності є: загальне захворювання; інвалідність з дитинства; нещасний випадок на виробництві (трудова каліцтво чи інше ушкодження здоров'я); професійне захворювання; захворювання пов'язані з впливом радіоактивного опромінення внаслідок Чор-

Abstract

Purpose of the study. To study the dynamics of the main causes of disability among the population of Zaporizhzhia region for 2013–2018.

Materials and methods. The materials of the study were statistical reports of medical and social expert commissions of Zaporizhzhia Region Center for Medical and Social Expertise for 2013–2018.

Statistical data processing was performed with calculations of intensive indicators for 10 thousand of the total population and for 10 thousand of adult population of Zaporizhzhya region. Statistical processing of the study materials was using computer programs of the STATISTICA package (StatSoft Statistica v. 6.0.).

Results. The disability indicator can be considered as a reflection of the success of society, social protection and the level and quality of public health.

The article analyzes the dynamics of causes of disability among the population of Zaporizhzhia region for 2013–2018 according to the annual reports of medical and social expert commissions. We conducted an analysis of the causes of disability among the population of Zaporizhzhia region for 2013–2018.

The main causes of disability are: general illness; disability since childhood; industrial accident (occupational injury or other damage to health); occupational disease; diseases

нобильської катастрофи; поранення, контузії, каліцтва, захворювання у військовослужбовців.

Висновки. Найбільш частою причиною інвалідності є «загальне захворювання», яке встановлюється в разі відсутності підстав (доказів) для визнання наявності у особи будь-якої іншої причини.

Серед населення Запорізької області за останні роки спостерігається поступове зростання первинної інвалідності від загального захворювання, трудового каліцтва та серед військовослужбовців. У той же час спостерігається тенденція до зниження первинної інвалідності з дитинства та профзахворювань.

Протягом вказаного періоду (2013–2018 роки) спостерігається незначне коливання показників інвалідності внаслідок Чорнобильської катастрофи як у бік зменшення, так і у бік зростання із загальною тенденцією до її стабільності.

Ключові слова: первинна інвалідність, причини інвалідності, загальне захворювання, дитинство, трудове каліцтво, професійне захворювання, наслідки аварії на ЧАЕС, військовослужбовці.

associated with exposure to radioactive radiation due to the Chernobyl disaster; injuries, injuries, injuries, illnesses in the military.

Conclusions. The most common cause of disability is «common disease», which is established in the absence of grounds (evidence) for recognizing the presence of any other cause.

In recent years, the population of Zaporizhzhia region has seen a gradual increase in primary disability due to general illness, work injury and among military personnel. At the same time, there is a tendency to decrease primary childhood disability and occupational diseases.

During the indicated period (2013–2018), there has been a slight fluctuation in the disability indicators due to the Chernobyl disaster, both downward and upward, with an overall trend towards stability.

Keywords: primary disability, causes of disability, general disease, childhood, work-related injury, occupational disease, consequences of the Chernobyl accident, military personnel.

ВСТУП

Поряд з встановленням інвалідності та її тяжкості (групи) у всіх осіб з інвалідністю МСЕК визначає причину інвалідності. Під причиною інвалідності мається на увазі зв'язок з соціальними факторами: виникнення інвалідності в період трудової діяльності, зв'язок з виробництвом, професією, військовою службою та ін.

Визначення причини інвалідності є відповідальним та досить важливим завданням, яке доводиться вирішувати лікарям МСЕК. Для цього необхідно мати не тільки медичну, а й юридичну компетенцію.

Від причини інвалідності також залежать види соціальної допомоги, їх характер і рівень (розмір пенсії, а також різні пільги).

Визначення причини інвалідності в МСЕК проводиться відповідно до законодавства України.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення динаміки основних причин інвалідності серед населення Запорізької області за 2013–2018 роки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами дослідження була статистична звітність медико-соціальних експертних комісій Запорізького обласного центру медико-соціальної експертизи за 2013–2018 роки.

Проведено статистичну обробку даних з розрахунками інтенсивних показників на 10 тисяч

всього населення та на 10 тисяч дорослого населення Запорізької області. Статистична обробка матеріалів дослідження виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Показник інвалідності можна вважати відображенням успішності суспільства, соціальної захищеності та рівня і якості здоров'я населення.

Основними причинами інвалідності згідно постанови КМ України від 03 грудня 2009 року № 1317 «Питання медико-соціальної експертизи» та наказу МОЗ України від 05 вересня 2011 року № 561 «Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності» є: загальне захворювання; інвалідність з дитинства; нещасний випадок на виробництві (трудова каліцтва чи інше ушкодження здоров'я); професійне захворювання; захворювання пов'язані з впливом радіоактивного опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи; поранення, контузії, каліцтва, захворювання у військовослужбовців.

Нами проведено аналіз причин інвалідності серед населення Запорізької області за 2013–2018 роки.

Найбільш частою причиною інвалідності є «загальне захворювання», яке встановлюється в разі відсутності підстав (доказів) для визнання наявності у особи будь-якої іншої причини. Особам, яким встановлена дана причина інвалідності, пенсія призначається на загальних підставах, без надання будь-яких пільг.

ЗАГАЛЬНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

Серед населення Запорізької області за останні роки спостерігається поступове зростання первинної інвалідності від загального захворювання з 33,94 у 2013 до 39,29 у 2018 році на 10 тис. всього населення області, хоча в порівнянні

з 2017 роком темп зростання був нижчим на 3% (у 2017 – 8,1%, а у 2018 – 5,1%) (табл. 1 та рис. 1). Деякі коливання темпу зниження відмічалися у 2014 (2,8%) та у 2016 році (0,5%). Причиною цього мабуть є соціальний фактор, а саме: великі проблеми не тільки щодо для набуття професії, але і для слідуєчого працевлаштування.

Таблиця 1

Показники первинної інвалідності від загальні захворювання

Роки	Показник на 10 тис. населення	Абс. приріст (спад)	Показник наочності, %	Показник зростання/ зниження, %	Темп зростання/ зниження, %
2013	33,94	–	100,0	–	–
2014	33	-0,9	97,2	97,2	-2,8
2015	34,78	1,8	102,5	105,4	5,4
2016	34,59	-0,2	101,9	99,5	-0,5
2017	37,38	2,8	110,1	108,1	8,1
2018	39,29	1,9	115,8	105,1	5,1

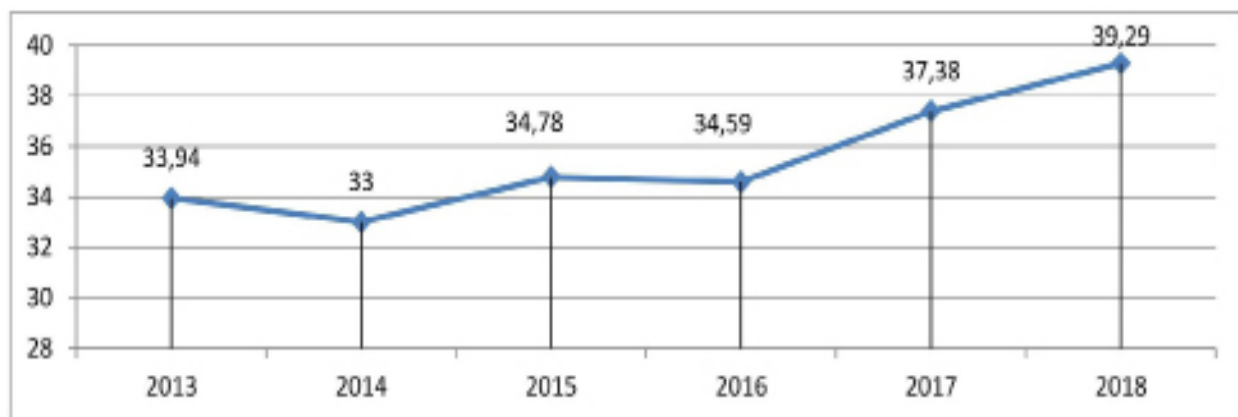


Рис. 1. Показники первинної інвалідності від загальні захворювання

Серед первинно оглянутих зберігається така ж тенденція первинної інвалідності від загального захворювання серед дорослого населення (рис. 2). Але у 2014 році відмічено зниження цих показників інвалідності від загального захворювання

на 15,7% у порівнянні з 2013 роком. Це мабуть пов'язано з тим, що деякі території України були окуповані і там велися бойові дії, ці території не враховувались при підрахунках показників інвалідності.

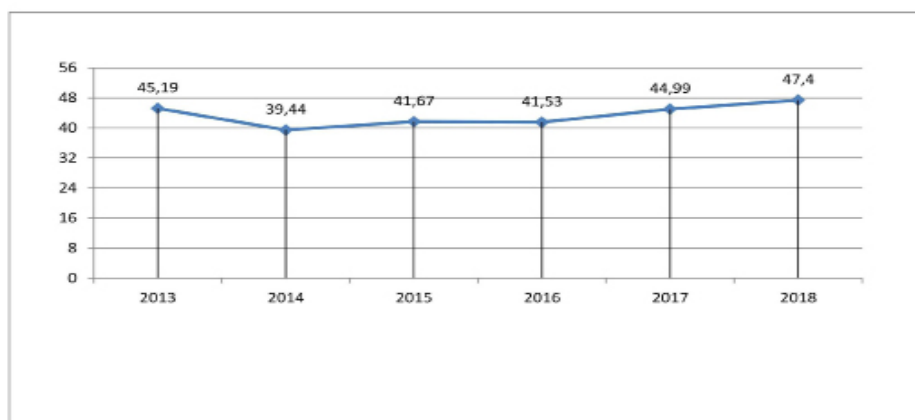


Рис. 2. Показники первинної інвалідності від загальні захворювання серед дорослого населення

Загалом по Україні спостерігається тенденція зростання інвалідності від загального захворювання за останні роки. Так у 2014 році було 30,1 випадків на 10 тисяч всього населення, а у 2018 році цей показник склав 30,9. А по Запорізькій області ці показники значно перевищували середні по Україні від 9% до 21% (у 2014 – 33,0 та у 2018 році – 39,29).

ІНВАЛІДНІСТЬ З ДИТИНСТВА

Причинний зв'язок інвалідності з хвороба-

ми, перенесеними у дитинстві, встановлюється за наявності документів лікувально-профілактичних закладів, що свідчать про початок захворювання або травми, перенесену до 18-річного віку (п. 14 Постанови КМ України № 1317).

За досліджуваний період (2013–2018 роки) рівень «інвалідності з дитинства», як в Україні так і в Запорізькій області має тенденцію до зниження – в Україні ці показники склали: у 2013 році – 3,6 на 10 тисяч населення, а у 2018 році – 2,7; в Запорізькій області – у 2013 році – 3,5 та у 2018 році – 2,6 (табл. 2 та рис. 3).

Таблиця 2

Показники первинної інвалідності з дитинства

Роки	Показник на 10 тис. населення	Абс. приріст (спад)	Показник наочності, %	Показник зростання/ зниження, %	Темп зростання/ зниження, %
2013	3,51	–	100,0	–	–
2014	3,0	-0,5	85,5	85,5	-14,5
2015	2,76	-0,2	78,6	92,0	-8,0
2016	2,74	–	78,1	99,3	-0,7
2017	2,54	-0,2	72,4	92,7	-7,3
2018	2,59	–	73,8	102,0	2,0

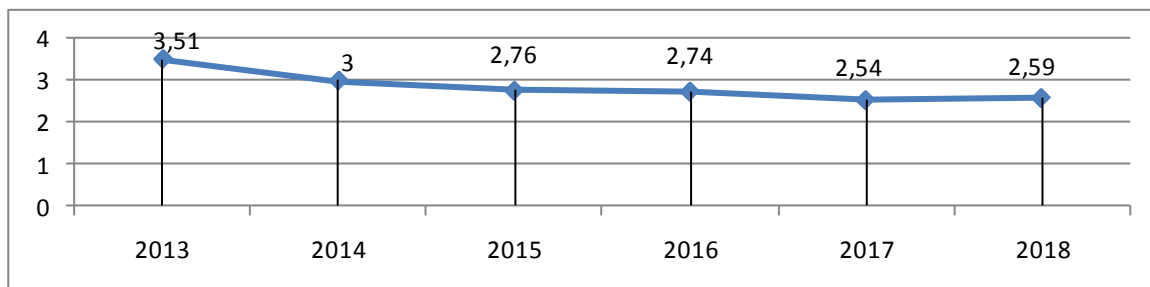


Рис. 3. Показники первинної інвалідності з дитинства

Серед дорослого населення також відмічено значне зниження первинної інвалідності

з дитинства – майже на 1/3 (рис. 4).

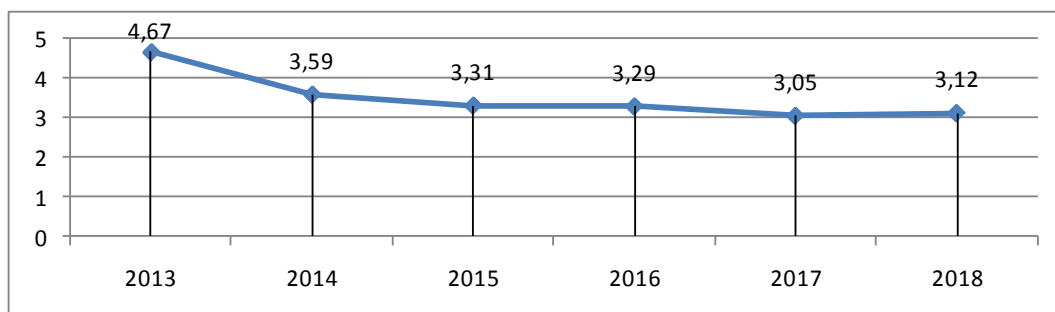


Рис. 4. Показники первинної інвалідності з дитинства серед дорослого населення

Аналіз часового ряду коефіцієнта інвалідності з дитинства за період 2013–2018 роки, свідчить про стійку тенденцію зниження цього

показника, що підтверджує поглиблений аналіз показників абсолютного приросту, темпу зростання, темпу приросту, показників наочності.

ТРУДОЕ КАЛІЦТВО

Під «трудоим каліцтвом» розуміють будь-яку травму, що перенесена працівником на виробництві під час виконання ним трудових обов'язків, у тому числі під час відрадження.

Інвалідність, що настала внаслідок «трудоого каліцтва» (передбачено згідно Постанови КМ України від 3 грудня 2009 року № 1317 «Питання медико-соціальної експертизи» та Наказу МОЗ України від 5 вересня 2011 року № 561 «Про затвердження Інструкції про встановлення

груп інвалідності») встановлюється у разі наявності акта розслідування нещасного випадку на виробництві, складеного за формою (згідно Постанови КМ України від 30 листопада 2011 року № 1232) або за рішенням суду.

Проведений нами спеціальний аналіз інвалідності, внаслідок «трудоого каліцтва» по Запорізькій області на 10 тисяч населення протягом останніх років засвідчив, що має тенденція до поступового збільшення (у 2013 році цей показник склав 0,19, а у 2018 році – 0,27). Показники первинної інвалідності від трудоого каліцтва надані в таблиці 3 та рисунку 5.

Таблиця 3

Показники первинної інвалідності від трудоого каліцтва

Роки	Показник на 10 тис. населення	Абс. приріст (спад)	Показник наочності, %	Показник зростання/зниження, %	Темп зростання/зниження, %
2013	0,19	–	100,0	–	–
2014	0,23	0,0	121,1	121,1	21,1
2015	0,23	0,0	121,1	100,0	0,0
2016	0,21	-0,0	110,5	91,3	-8,7
2017	0,24	0,0	126,3	114,3	14,3
2018	0,27	0,0	142,1	112,5	12,5

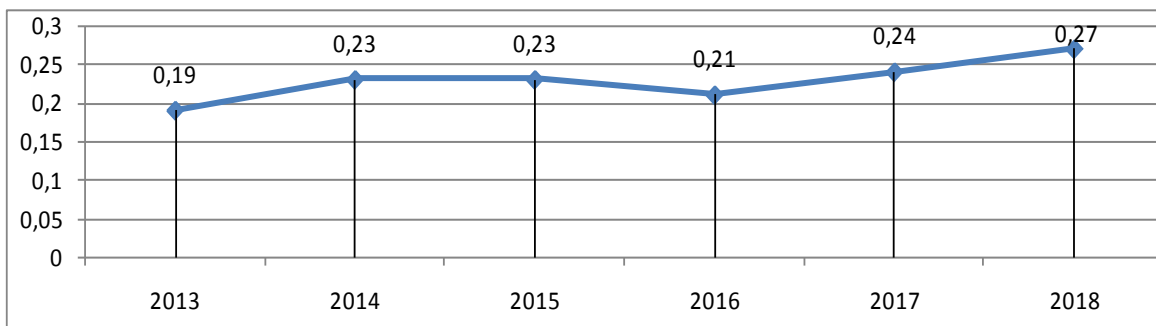


Рис. 5. Показники первинної інвалідності від трудоого каліцтва

Серед дорослого населення відмічається така ж тенденція до поступового збільшення – від 0,25 у 2013 році до 0,32 – у 2018 році (рис. 6).

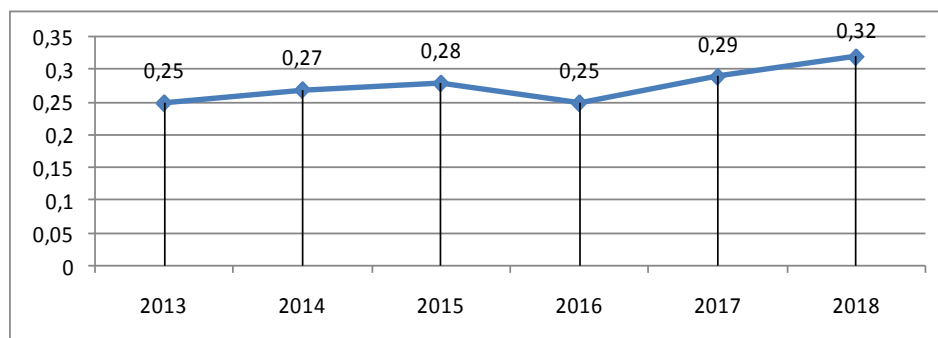


Рис. 6. Показники первинної інвалідності від трудоого каліцтва серед дорослого населення

ІНВАЛІДНІСТЬ ВНАСЛІДОК «ПРОФЕСІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ»

Інвалідність, що настала внаслідок «професійного захворювання», передбаченого переліком професійних захворювань, затвердженим постановою КМ України від 8.11.2000 року № 1662 та висновку спеціалізованого лікуваль-

но-профілактичного закладу охорони здоров'я, який має право встановлювати остаточний діагноз щодо професійних захворювань.

Згідно основних показників первинної інвалідності, професійні захворювання за останні роки в Запорізькій області мають тенденцію до зростання після різкого падіння у 2015 році – майже у 2 рази (табл. 4 та рис. 7).

Таблиця 4

Показники первинної інвалідності внаслідок професійного захворювання

Роки	Показник на 10 тис. населення	Абс. приріст (спад)	Показник наочності, %	Показник зростання/ зниження, %	Темп зростання/ зниження, %
2013	54,53	–	100,0	–	–
2014	38,03	-16,5	69,7	69,7	–
2015	29,38	-8,7	53,9	77,3	-22,7
2016	30,35	1,0	55,7	103,3	3,3
2017	34,44	4,1	63,2	113,5	13,5
2018	37,25	2,8	68,3	108,2	8,2

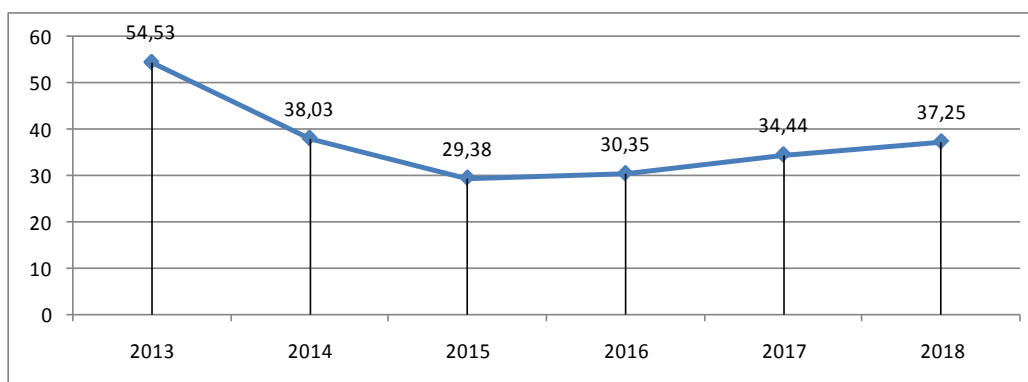


Рис. 7. Показники первинної інвалідності внаслідок професійного захворювання

Серед дорослого населення спостерігається така ж тенденція до зростання первинної інвалідності внаслідок професійного захворювання після різкого падіння у 2015 році (рис. 8).

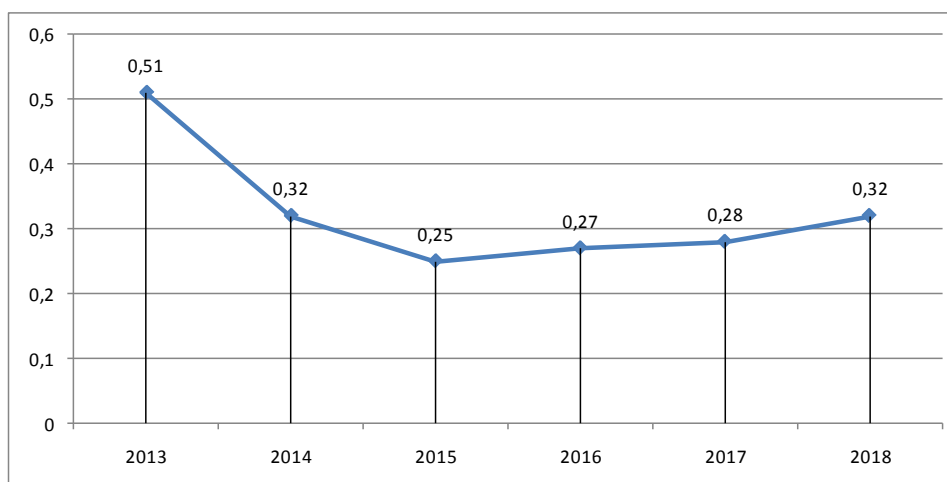


Рис. 8. Показники первинної інвалідності внаслідок професійного захворювання серед дорослого населення

ІНВАЛІДНІСТЬ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Ще однією причиною, яка встановлюється МСЕК є захворювання або каліцтво, викликане катастрофою на Чорнобильській АЕС (аварійними ситуаціями на інших атомних об'єктах, випробуванням ядерної зброї).

Причинний зв'язок з Чорнобильською катастрофою встановлюється на підставі експертного висновку, визначеного в установленому порядку

МОЗ лікувально-профілактичного закладу охорони здоров'я, міжвідомчої експертної ради чи постанови військово-лікарської комісії про причинний зв'язок захворювання з Чорнобильською катастрофою.

Протягом вказаного періоду (2013–2018 роки) спостерігається незначне коливання показників інвалідності внаслідок Чорнобильської катастрофи як у бік зменшення, так і у бік зростання із загальною тенденцією до її стабільності (табл. 5 та рис. 9).

Таблиця 5

Показники первинної інвалідності внаслідок катастрофи на ЧАЕС

Роки	Показник на 10 тис. населення	Абс. приріст (спад)	Показник наочності, %	Показник зростання/зниження, %	Темп зростання/зниження, %
2013	0,02	–	100,0	–	–
2014	0,03	0,0	150,0	150,0	50,0
2015	0,02	-0,0	100,0	66,7	-33,3
2016	0,01	-0,0	50,0	50,0	-50,0
2017	0,01	0,0	50,0	100,0	0,0
2018	0,02	0,0	100,0	200,0	100,0

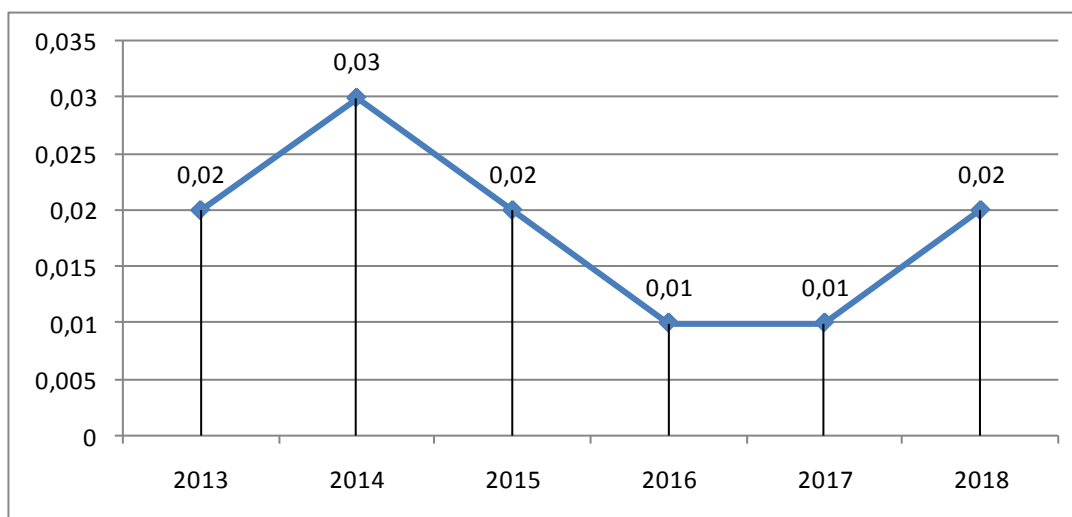


Рис. 9. Показники первинної інвалідності внаслідок катастрофи на ЧАЕС

ІНВАЛІДНІСТЬ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

Причинний зв'язок інвалідності колишніх військовослужбовців з перебуванням на фронті або з виконанням ними інших обов'язків військової служби встановлюється на підставі документів, виданих військово-лікувальними закладами, а також інших документів, що підтверджують факт отримання поранення (захворювання).

Показники інвалідності серед військовослужбовців, порівняно з попередніми роками, постійно зростають і у 2018 році (1,64 на 10 тисяч населення) майже втричі перевищив показники

2013 року (0,58). Це закономірна тенденція, все ж таки бойові дії на сході країни не припиняються, хоча після 2016 року не мають попередньої інтенсивності (табл. 6 та рис.10).

Упродовж останніх років зберігається негативна тенденція зростання первинної інвалідності у військовослужбовців серед дорослого населення – з 0,77 випадків на 10 тисяч дорослого населення у 2013 році до 1,98 – у 2018 році (рис. 11).

Щодо зростання первинної інвалідності серед військовослужбовців, також можна пояснити труднощами працевлаштуванням у цивільному житті, що змушує звертатись при звільненні зі служби до МСЕК.

Показники первинної інвалідності у військовослужбовців

Роки	Показник на 10 тис. населення	Абс. приріст (спад)	Показник наочності, %	Показник зростання/зниження, %	Темп зростання/зниження, %
2013	0,58	–	100,0	–	–
2014	0,66	0,1	113,8	113,8	13,8
2015	1,29	0,6	222,4	195,5	95,5
2016	1,92	0,6	331,0	148,8	48,8
2017	1,58	-0,3	272,4	82,3	-17,7
2018	1,64	0,1	282,8	103,8	3,8

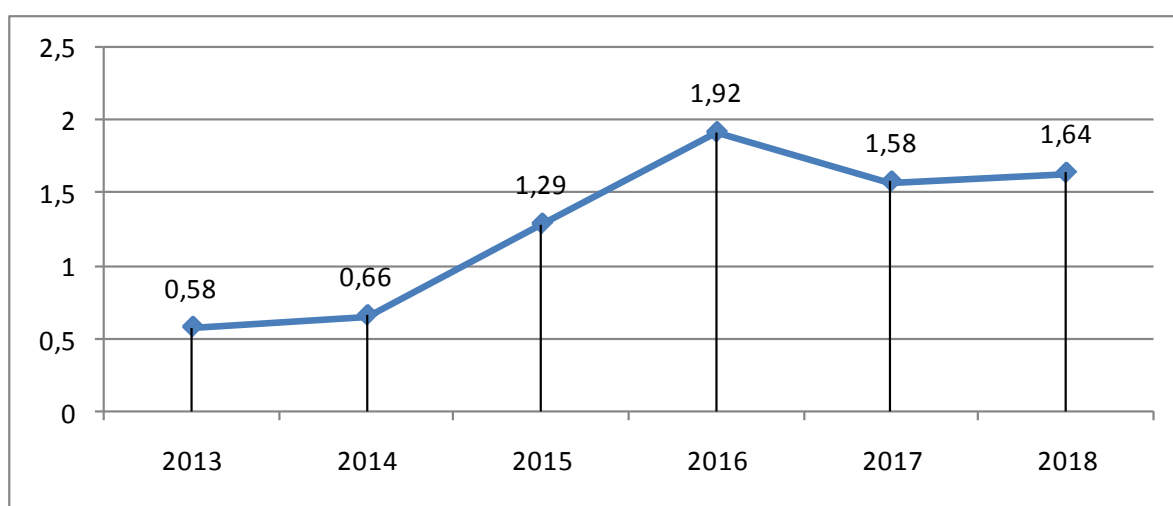


Рис. 10. Показники первинної інвалідності у військовослужбовців

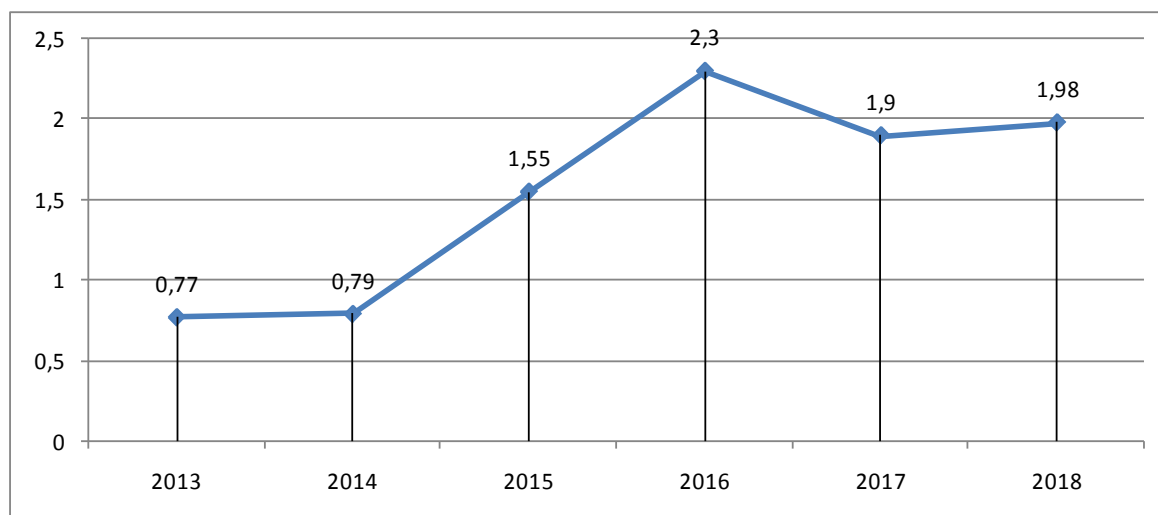


Рис. 11. Показники первинної інвалідності у військовослужбовців серед дорослого населення

Отримані відомості про стан і динаміку інвалідності колишніх військовослужбовців необхідно враховувати при розробці комплексних програм щодо профілактики та зниження інвалідності, медико-соціальної реабілітації даного контингенту інвалідів.

ВИСНОВКИ

Найбільш частою причиною інвалідності є «загальне захворювання», яке встановлюється в разі відсутності підстав (доказів) для визнання наявності у особи будь-якої іншої причини.

Серед населення Запорізької області за остан-

ні роки спостерігається поступове зростання первинної інвалідності від загального захворювання, трудового каліцтва та серед військовослужбовців. У той же час спостерігається тенденція до зниження первинної інвалідності з дитинства та профзахворювань.

Щодо причин інвалідності в 2018 році, то в Запорізькій області спостерігаються такі тенденції:

- число інвалідів внаслідок «загального захворювання», порівняно з попередніми роками, продовжує збільшуватись з 33,94 у 2013 році до 39,29 у 2018 році на 10 тис. населення;

- «інвалідності з дитинства», як в Україні так і в Запорізькій області має тенденцію до зниження (в Україні ці показники склали: у 2013 році – 3,6 на 10 тисяч населення, а у 2018 році – 2,7; в Запорізькій області – у 2013 році – 3,5 та у 2018 році – 2,6);

- внаслідок «трудового каліцтва» по Запорізькій області на 10 тисяч населення протягом останніх років засвідчив, що має тенденція до поступового збільшення (у 2013 році цей показник склав 0,19, а у 2018 році – 0,27);

- «професійні захворювання» за останні три роки в Запорізькій області мають тенденцію до зростання після різкого падіння у 2015 році (майже у два рази);

- протягом вказаного періоду (2013–2018 роки) спостерігається незначне коливання показників інвалідності внаслідок Чорнобильської катастрофи як у бік зменшення, так і у бік зростання із загальною тенденцією до її стабільності;

- показники інвалідності серед військовослужбовців, порівняно з попередніми роками, постійно зростає і у 2018 році (1,64 на 10 тисяч населення) майже втричі перевищив показники 2013 року (0,58).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ipatov AV, Korobkin YI, Khanyukova IY. Analysis of basic indicators of primary disability for 2007–2011. *Ukrayinskyy visnyk medyko-sotsialnoyi ekspertyzy*. 2012; 2 (4): 5–8.

2. Ipatov AV, Khanyukova IY, Gondulenko NO. Analysis of the work of the medical and social examination service and main indicators of

primary disability for 2017. *Ukrayinskyy visnyk medyko-sotsialnoyi ekspertyzy*. 2018; 1 (27): 3–8.

3. Ipatov AV, Moroz OM, Khanyukova IY et al. The main indicators of disability and the activity of medical and social expert commissions of Ukraine: Analytical and informational directories. Dnipro: Aktsent PP, 2013–2018.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.6](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.6)**Д. В. Лелюк**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**D. V. Leliuk**State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ЯК ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ НЕУСКЛАДНЕНИХ ГІПЕРТОНІЧНИХ КРИЗІВ

Heart rate variability indicators, as predictors of the adverse course of uncomplicated hypertensive crisis

Резюме

Мета дослідження. Поліпшити результати лікування неускладнених гіпертонічних кризів на догоспітальному етапі шляхом вивчення стану системної гемодинаміки, визначення балансу вегетативної нервової системи, маркерів системної запальної відповіді у хворих на артеріальну гіпертензію при неускладнених гіпертонічних кризах.

Матеріали та методи. Було проведено в 2017–2019 рр. відкрите, проспективне, порівняльне дослідження 206 хворих з документованої гіпертонічної хвороби II стадії, з яких 131 пацієнт звернувся за екстреною медичною допомогою в «Територіальне медичне об'єднання «Обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» та 75 осіб які мали стабільний перебіг захворювання і були обстежені амбулаторно на базі «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10». Практично здорових 31 особи було обстежено на базі «Обласний лікарсько-фізкультурний диспансер» Запорізької обласної ради.

Було проаналізовано показники варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб. Всі хворі були обстежені фізикально, були використані загально клінічні, інструментальні та лабораторні методи діагностики, електрокардіограму реєстрували за загальноприйнятою методикою, на 12-канальному комп'ютерному електрокардіографічному комплексі «Кардіолаб» (ХАІ-Медика, Харків). Обстеження виконували до початку надання екстреної медичної допомоги та після купірування гіпертонічного кризу. Для аналізу варіабельності серцевого ритму використовували 5-ти хвилинний інтер-

Abstract

Purpose of the study. Improve the outcomes of treatment for uncomplicated hypertensive crises at the prehospital stage by studying the state of systemic hemodynamic, determining the balance of the autonomic nervous system and markers associated with the systemic inflammatory response in arterial hypertension patients in uncomplicated cases of hypertensive crisis.

Materials and methods. During the 2017–2019 period, an open, prospective and comparative study was conducted and consisted of 206 patients with documented second-stage hypertension, of which 131 patients sought emergency medical attention in the «Municipal Institution Zaporizhzhya Station of Emergency (Ambulance) Medical Assistance» and 75 people who had a stable course of the disease and were examined on an out patiently on the basis of the «Primary health care Centre No 10». Practically healthy 31 people were examined on the basis of the MI «Regional medical exercises dispensary». The indices of heart rate variability in the examined persons were analyzed. All patients were examined physically, used generally clinical, instrumental and laboratory methods for ECG diagnosis were recorded according to the standard method, on a 12-channel computer-cardiographic complex «Cardiolab» (KhAI-Medika, Kharkov). The examinations were performed before the start of emergency care and after HC relief. For the analysis of heart rate variability, a 5-minute ECG interval recorded at rest was used, and the signal was recorded in the supine position, with calm breathing. The obtained data were analyzed with the help of the Cardiolab-HRV software complex,

вал електрокардіограми записані у стані спокою, реєстрація сигналу проводилась в положенні лежачи на спині, при спокійному диханні. Отримані дані аналізували за допомогою програмного комплексу «Кардіолаб-ВСР» з подальшим аналізом кардіоритмограми за загально-визнаною методикою.

Результати. Аналіз отриманих даних показав, що загальна варіабельність серцевого ритму (за усіма показниками була знижена у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у порівнянні зі здоровими особами), а при розвитку гіпертонічного кризу у хворих на гіпертонічну хворобу значення було ще нижчим. У групі хворих гіпертонічної хвороби з гіпертонічним кризом була виявлена активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (за збільшенням співвідношення LF/HF) але незважаючи на більш високий індекс LF/HF 2,21 (0,86–3,94) не було відмінності проти рівня 1,85 (1,56–2,03) у групі хворих гіпертонічної хвороби без гіпертонічного кризу та значення 1,81 (1,66–1,89) серед здорових осіб ($p > 0,05$).

Висновки. Отримані результати свідчать про те, що зниження компенсаторних можливостей за усіма показниками варіабельності серцевого ритму більш сильно виражена у хворих на гіпертонічну хворобу при розвитку гіпертонічного кризу. Оцінка показників варіабельності серцевого ритму, може бути корисним компонентом стратифікації ризику кардіоваскулярних ускладнень, що потребує подальшого статистичного аналізу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, неускладнений гіпертонічний криз, варіабельність серцевого ритму.

followed by the analysis of the cardiorythmogram according to the generally accepted method.

Results. The analysis of the obtained evidence showed that the total HRV (by all indicators was significantly reduced in patients with hypertonic disease compared with healthy individuals), and with the development of hypertensive crisis in patients with hypertonic disease was even lower. In the hypertonic disease group with hypertensive crisis, activation of the sympathetic division of the autonomic nervous system (with increasing LF/HF ratio) was detected, but despite a higher LF/HF index of 2,21 (0,86–3,94) there was no significant difference against level 1,85 (1,56–2,03) in the hypertonic disease group without hypertensive crisis and a value of 1,81 (1,66–1,89) among healthy persons ($p > 0,05$).

Conclusions. The results obtained indicate that the decrease in compensatory capacity in all HRV indicators is more pronounced in patients with hypertonic disease in the development of hypertensive crisis. Assessment of heart rate variability indicators may be a useful component of cardiovascular risk stratification, requiring further statistical analysis.

Keywords: hypertension, uncomplicated hypertensive crisis, heart rate variability.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною інвалідизації населення в усіх розвинутих країнах світу, а також в Україні зокрема. Артеріальна гіпертензія (АГ) це один з основних факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця та церебро-васкулярної патології, що на 88,1% визначає рівень смертності від ССЗ. Серед осіб, які мають підвищений артеріальний тиск (АТ) смертність майже в 2 рази вища, ніж серед тих, що мають нормальний АТ. Кількість випадків захворювання збільшується з віком і відповідно деяких прогнозів до 2025 року кількість хворих з АГ збільшиться на 60% [1–3].

Артеріальна гіпертензія посіла перше місце в структурі поширеності хвороб системи кровообігу, поширеність якої серед дорослого населення складає близько 30%, а також вона є одним з найважливіших чинників дестабілізації ішемічної хвороби серця і розвитку гострих порушень мозкового кровообігу. Незважаючи

на велику кількість сучасних гіпотензивних, на сьогоднішній день досягнення та підтримання цільового рівня АТ залишається актуальною проблемою. Стратегічна мета фармакотерапії хворих з АГ полягає в зниженні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та летальності від них [4–6].

Гіпертонічний криз (ГК) – один з частих невідкладних станів, що змушує пацієнтів звертатись за екстреною медичною допомогою. Щорічно ГК розвивається у 1–7% хворих на артеріальну гіпертензію. У зв'язку з цим, до 20% від усіх викликів швидкої медичної допомоги припадає на ГК [7–8].

Вегетативна нервова система має велике значення у координації циклічних процесів в організмі людини. Вегетативні розлади виникають у разі порушення церебральних адренергічних рецепторів, що впливають на регуляцію судинного тону. В дослідженнях останніх років отримано переконливі дані про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності у хворих на есен-

ціальну АГ [9–10]. У разі порушення регуляції судинного тонуусу вплив на який мають зміни адренергічних рецепторів що діють на регуляцію судинного тонуусу церебральних рецепторів виникають вегетативні розлади. Порушення вегетативного контролю серцевої діяльності на базі досліджень останніх років мають переконливі дані [11–12].

Регуляція серцево-судинної системи здійснюється завдяки симпатичному та парасимпатичному відділам ВНС та має складну ієрархічну структуру і складається з екстракардіальної та інтракардіальної систем. Тісний зв'язок і взаємодія між двома відділами вегетативної нервової системи забезпечує високий рівень адаптації ритму серця до потреб організму та забезпечує так званий вегетативний гомеостаз. Кардіоцикли постійно змінюються, навіть в умовах повного спокою організму, відображаючи вплив на серце вегетативної нервової системи, ця мінливість називається варіабельністю серцевого ритму (ВСР). Аналізуючи структуру варіабельності серцевого ритму, можна оцінити вплив вегетативної регуляції на серцево-судинну систему. Останнім часом активно вивчаються різні показники ВСР у хворих на АГ [13–14].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Покращити лікування неускладнених гіпертонічних кризів на догоспітальному етапі шляхом вивчення стану системної гемодинаміки. Визначення балансу вегетативної нервової системи, у хворих на артеріальну гіпертензію при неускладнених гіпертонічних кризах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено у 2017–2019 рр. відкрите, проспективне, порівняльне дослідження 206 хворих з документованою гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії, з яких 131 пацієнт звернувся за екстреною медичною допомогою до КУ «ТМО «ОЦЕМД та МК» Запорізької обласної ради та 75 осіб які мали стабільний перебіг захворювання і були обстежені амбулаторно на базі КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10». Практично здорову 31 особи було обстежено на базі КУ «Обласний лікарсько-фізкультурний диспансер» Запорізької обласної ради.

Методи обстеження були узгоджені з локальним етичним комітетом (протокол № 07 від 11.10.2018) і відповідали вимогам морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), а також чинному законодавству України. Для участі у дослідженні кожен пацієнт повинен був підписати форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статі від 45 до 70 років; виявлений гіпертонічний криз; відома давність захворювання на гіпертонічну хворобу II стадії не менше 6 місяців; згода хворих на спостереження. Критерії виключення: атріовентрикулярна блокада II–III ступеня; постійна форма фібриляції передсердь; шлуночкові порушення серцевого ритму; вроджені або набуті гемодинамічно значущі вади серця; онкологічні захворювання; гострі запальні або хронічні запальні захворювання у стадії загострення; алкогольна залежність; наркоманія, наявність психічних розладів; відмова пацієнта від спостереження. Всім пацієнтам виконували анамнестичне, клінічне, та інструментальне дослідження відповідно до Наказу № 384 Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 [15].

Всі хворі були обстежені фізикально, були використані загально клінічні, інструментальні та лабораторні методи діагностики, ЕКГ реєстрували за загальноприйнятою методикою, на 12-канальному комп'ютерному електрокардіографічному комплексі «Кардіолаб» (ХАІ-Медика, Харків). Обстеження виконували до початку надання екстреної медичної допомоги та після купірування ГК. Для аналізу варіабельності серцевого ритму використовували 5-ти хвилинний інтервал ЕКГ записаний у стані спокою, реєстрація сигналу проводилась в положенні лежачи на спині, при спокійному диханні. Отримані данні аналізували за допомогою програмного комплексу «Кардіолаб-ВСР» з подальшим аналізом кардіоритмограми за загально визнаною методикою [16]. Були оцінені такі показники:

- SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів. Використовується для оцінки загальної ВСР;
- RMSSD – квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між сусідніми інтервалами NN. Використовується для оцінки високочастотних компонентів варіабельності;
- TP (Total power) – характеризує загальну потужність регуляторних систем організму;
- HF (High Frequency) – HF-компонент, визнаний як маркер активності парасимпатичної системи;
- LF (Low Frequency). LF-компонент є суперечливим. Одними дослідниками він трактується як маркер симпатичної модуляції, іншими – як параметр, що включає симпатичний та вагусний вплив.
- VLF (Very Low Frequency) – походження VLF має потребу в подальшому вивченні. За попередніми даними VLF відображає активність симпатичного підкоркового центру регуляції;
- LF/HF (Low Frequency/High Frequency) – індекс ваго-симпатичної взаємодії. За індексом LF/HF визначали ваго-симпатичну взаємодію, у хворих з індексом менше 1,5 визначали ваготонію. Індекс LF/HF вище 2 розцінювали, як симпатоконію, від 1,5 до 2 як нормотонію.

- SI (Стрес індекс) – ступінь напруги регуляторних систем (ступінь переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними).

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету прикладних програм PSP (version 0.10.2, GNU Project, 1998–2016) і Apache Open Office (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Проводився аналіз розподілу по кожному вивченому критерію. Отримані дані були представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me (Q25–Q75). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05 [17].

Купіровання гіпертонічних кризів проводили згідно наказу № 34 МОЗ України від 15.01.2014 у хворих на артеріальну гіпертензію. Надання ЕМД починали після визначення домінування впливу парасимпатичного або симпатичного відділу вегетативної нервової системи на серце-

во-судинний центр шляхом аналізу показників варіабельності ритму серця. Модифікацію протоколу ЕМД проводили за патентом № 120614, при домінуванні парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи призначали антагоніст кальцію (фармадипін), а при домінуванні симпатичного відділу призначали β-адреноблокатор (Беталок®, метопрололу тартрат), баланс ВНС був фактором розподілу пацієнтів на 2 підгрупи спостереження. Пацієнтам які мали збалансований тип ГХ або відмовились від подальшого спостереження протягом 7 діб призначали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл), діуретики, периферичні вазодилататори.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Були проаналізовані показники варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб. Отримані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ГХ з ГХ (n = 131)	Стабільна ГХ (n = 75)	Здорові особи (n = 31)	p-рівень
	Me (Q25–Q75)			
SDNN, мс	44,0 (42,0–47,0)	45,0 (43,0–50,0)	49,0 (48,0–51,0)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
TP, мс ²	1858,0 (1457,0–2088,0)	1996,0 (1717,0–2345,0)	2306,0 (2001,0–2518,0)	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{1-3} = < 0,001$
RMSSD, мс	24,0 (16,0–36,0)	28,0 (23,0–32,0)	28,0 (25,0–38,0)	$p_{1-2} = 0,10$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,03$
HF, мс ²	190,0 (113,0–399,0)	286,0 (216,0–352,0)	308,0 (231,0–347,0)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,04$
LF, мс ²	403,0 (168,0–696,0)	480,0 (385,0–675,0)	582,0 (370,0–638,0)	$p = 0,06$
VLF, мс ²	849,0 (514,0–1174,0)	1149,0 (815,0–1433,0)	1498,0 (1043,0–1725,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,12$ $p_{1-3} = < 0,001$
LF/HF	2,21 (0,86–3,94)	1,85 (1,56–2,03)	1,81 (1,66–1,89)	$p = 0,07$

Аналіз отриманих даних показав, що загальна BCP (за SDNN) достовірно знижена у пацієнтів з ГХ у порівнянні зі здоровими особами 45,0 (43,0–50,0) мс проти 45,0 (43,0–50,0) мс відповідно, ($p < 0,05$), а при розвитку ГХ у хворих на ГХ значення було ще нижчим і становило 44,0 (42,0–47,0) мс. Потужність регуляторних систем організму (показник TP) також була найнижчою в групі ГХ з ГХ, як у порівнянні з групою ГХ без ГХ 1858,0 (1457,0–2088,0) мс² проти 1996,0

(1717,0–2345,0) мс² відповідно, так і проти значення 2306,0 (2001,0–2518,0) мс² в групі здорових осіб, ($p < 0,05$). Достовірно відмічалось зниження RMSSD серед хворих на ГХ з ГХ 24,0 (16,0–36,0) мс, як проти рівня 28,0 (23,0–32,0) мс у групі ГХ без ГХ, так і 28,0 (25,0–38,0) мс практично здорових осіб ($p < 0,05$). Тоді, як не було розбіжності між значеннями групи ГХ без ГХ і здоровими особами, ($p > 0,05$). Аналогічними були зміни показників HF і VLF, тоді як за показником LF між

групами обстежених осіб не було розбіжностей. У групі ГХ з ГК була виявлена активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (за збільшенням співвідношення LF/HF), але незважаючи на більш високий індекс LF/HF 2,21 (0,86–3,94) не було відмінності проти рівня

1,85 (1,56–2,03) у групі ГХ без ГК та значення 1,81 (1,66–1,89) серед здорових осіб ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що при ГК може бути різний баланс відділів вегетативної нервової системи. Для наочності характеристика типів ГК представлена на рисунку 1.

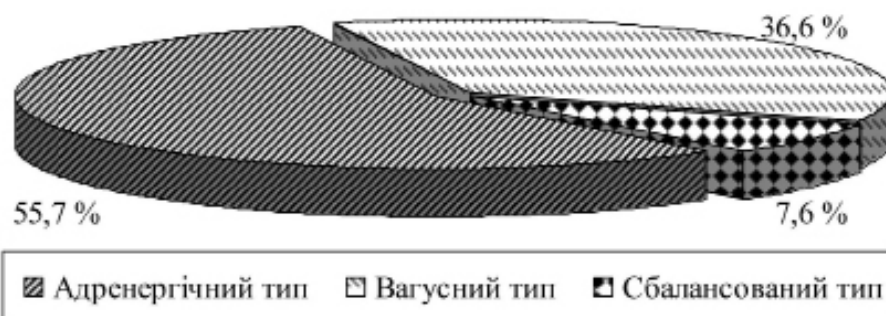


Рис. 1. Баланс ВНС у пацієнтів з ГХ при ГК

Структура балансу ВНС була такою: адренергічний тип був у 73 (55,7%) пацієнтів, з вагусним типом було 48 хворих (36,6%), збалансований тип – 10 (7,6%). Таким чином, у хворих на ГХ превалював адренергічним

тип гіпертонічного кризу.

У залежності від клінічних характеристик пацієнтів аналізували показники варіабельності серцевого ритму у групі ГХ з ГК. Отримані результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 2

Показники варіабельності серцевого ритму в залежності від клінічних характеристик пацієнтів

Показник	Вік, років		ІМТ, кг/м ²		Підвищення АТ	
	≤ 60 (n = 67)	> 60 (n = 64)	≤ 26,67 (n = 66)	> 26,67 (n = 65)	2 ступінь (n = 65)	3 ступінь (n = 66)
	Me (Q25–Q75)					
SDNN, мс	44,0 42,0–48,0	44,0 42,0–46,0	45,0 42,0–47,0	44,0 42,0–46,0	44,0 43,0–48,0	43,0 40,0–46,0
p-рівень	0,55		0,43		0,01	
TP, мс ²	1868 1595–2119	1842,5 1296–2067,5	1949,5 1510–2167	1808 1390–2030	1936 1738–2191	1766,5 1267–2019
p-рівень	0,16		0,22		0,008	
RMSSD, мс	23,0 16,0–34,0	24,5 17,0–36,5	22,0 16,0–31,0	26,0 19,0–39,0	26,0 19,0–39,0	21,5 15,0–29,0
p-рівень	0,68		0,16		0,09	
HF, мс ²	211,0 89,0–413,0	179,0 125,5–388,0	178,0 113,0–377,0	202,0 124,0–406,0	207,0 145,0–413,0	175,0 92,0–332,0
p-рівень	0,82		0,64		0,13	
LF, мс ²	407,0 155,0–738,0	402,0 170,5–651,0	385,5 155,0–670,0	463,0 170,0–711,0	422,0 148,0–661,0	398,0 171,0–759,0
p-рівень	0,74		0,73		0,89	
VLF, мс ²	880 514–1162	842 541–1251	880,5 550–1220	822 441–1161	932 550–1220	814,5 486–1131
p-рівень	0,71		0,39		0,22	
LF/HF	2,25 0,80–4,11	2,12 0,90–3,69	2,31 0,86–4,30	2,14 0,93–3,44	2,04 0,72–3,94	2,30 1,14–3,61
p-рівень	0,80		0,52		0,38	

Було вивчено вплив віку, ІМТ і ступеня АТ на показники ВСР у хворих основної групи ($n = 131$). В залежності від віку хворі були поділені на 2 підгрупи до 60 років та після 60 років. Як видно з таблиці 2 показники ВСР у хворих до та після 60 років один від одного не відрізнялись SDNN 44,0 (42,0–48,0) мс проти 44,0 (42,0–46,0) мс; TP 1868,0 (1595,0–2119,0) мс² проти 1842,5 (1296,0–2067,5) мс²; RMSSD 23,0 (16,0–34,0) мс проти 24,5 (17,0–36,5) мс; HF 211,0 (89,0–413,0) мс² проти 179,0 (125,5–388,0) мс²; LF 407,0 (155,0–738,0) мс² проти 402,0 (170,5–651,0) мс²; VLF 880,0 (514,0–1162,0) мс² проти 842,0 (541,0–1251,0) мс²; LF/HF 2,25 (0,80–4,11) проти 2,12 (0,90–3,69) відповідно ($p > 0,05$). За індексом Кетле пацієнти були поділені медіаною на підгрупи $\leq 26,67$ кг/м² та $> 26,67$ кг/м². Показники ВСР у хворих з різними ІМТ один від одного не відрізнялись ($p > 0,05$).

Зазначені результати можуть бути пов'язані з когортністю основної групи. У залежності від ступеня АТ хворі поділялися на групи: з II та III ступенем. Відзначалося достовірне зниження показників SDNN та TP у підгрупі з III ступенем АТ 43,0 (40,0–46,0) мс та 1766,5 (1267,0–2019,0) мс² про-

ти 44,0 (43,0–48,0) мс та 1936,0 (1738,0–2191,0) мс² в підгрупі 2 ступеня відповідно, ($p < 0,05$). Інші показники ВСР - RMSSD, HF, LF, VLF, LF/HF у хворих ГХ з ГК з різним ступенем АТ достовірно один від одного не відрізнялись ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що зниження компенсаторних можливостей за показниками ВСР SDNN та TP більш сильно виражена у хворих на ГХ при розвитку ГК. Розвиток порушень з боку вегетативної нервової системи може мати різне превалювання але найбільш часто визначався адренергічний тип який був у 73 (55,7%) пацієнтів.

Показники ТСР у хворих на ГХ з ГК не залежать від таких клінічних характеристик, як вік та ІМТ. Відзначалося зниження загальної ВСР за показником SDNN 43,0 (40,0–46,0) мс у хворих на ГХ при ГК з III ступенем АТ. Тому оцінка показників варіабельності серцевого ритму, може бути корисним компонентом стратифікації ризику кардіоваскулярних ускладнень, що потребує подальшого статистичного аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

- Lutay MI. Effectiveness of the combination therapy for arterial hypertension in Ukraine. The result of multi-cantered studies TR_UMF. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2016; (4): 17–28.
- Arterialnaya gipertoniya. Updated and adapted Clinical Instruction, based on evidence. *Assotsiatsiya kardiologov Ukrainy*. Kyiv: 2012. 139.
- Puzanova OG. Summarizing and informing about the fallacy of the conceptual prehistoric profession in the field of healthcare. PhD. Kyiv. 2015. Ukraine.
- Svishchenko EP, Mishchenko LA. Clinical and demographic characteristics of patients with arthropathy and arterial hypertension. Result of the study START. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2017; (6): 14–23.
- Kornatskiy VM, Dyachenko LO, Mikhalchuk VM. First time psychosocial factors on healthy and healthy life. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2017; (2): 106–113.
- Vertkin AL, Topolyanskiy AV, Abdullayeva AU et al. Hypertensive crisis: pathogenesis, clinical presentation, treatment. *Kardiologiya*. 2013; 53 (6): 66–70.
- Kumar S, Bkhatiya T, Kapur A. Emergencies and urgency of hypertension. *Klinicheskiye Zaprosy. Nefrologii*. 2013; 2 (1): 1–14.
- Serravalle G. Sympathetic nervous system with hypertension. With pheochromocytomas, paragangliomas and disorders of the sympathoadrenal system. *Humana Press, Cham*. 2018. 201–212.
- Polstyanyoy AO, Fedorchenko MO, Romanyuk MG. Research work on the storage of the sympathetic and parasympathetic partial autonomic-nervous system. *Molodiy vcheniy*. 2017; 51 (11): 96–99.
- Basantsova NY, Tibekina LM, Shishkin AN. Role of the autonomic nervous system in the development of cerebral cardiac disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova SS*. 2017; 117 (11): 153–160.
- Yeromina NM, Khursa RV, Mesnikova IL. Heart rate variability in patients with arterial hypertension of different hemodynamic phenotypes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (S1): 66–67.
- Imanova NI. Predicted opportunities for the early development of heart rhythm in seized servo-judicial systems. *Visnik problem biologii i meditsiny*. 2014; 3 (2): 109.
- Kovalenko VN, Nesukay YG, Dmitrichenko YV. Heart rate variability as an indicator of the function of the autonomic nervous system in patients with cardiovascular disease. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2006; (3): 68–71.

14. Shavrin AP, Golovskiy BM. A study of the relationship between inflammatory markers and blood pressure. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2006; 5 (4): 10–12.

15. Arterialna gipertenziya. Updated and adapted clinical attitude is based on evidence. *Asotsiatsiya kardiologov Ukraini*. 2012; 1: 96–152.

16. Yabluchanskiy NI. Heart rate variability: to help a practitioner. Kharkov. 2010. 131.

17. Bland JM., Butland BK, Piko JL et al. *Statistical Guide for Research Grant Applicants*. Department of Public Health Sciences St George's Hospital Medical School Cranmer Terrace London SW17 0RE. Updated 2012.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.7](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.7)**I. В. Кочін, Д. О. Трошин***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***I. V. Kochin, D. O. Troshin***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ДОЦІЛЬНІСТЬ, ОСОБЛИВОСТІ РОЗГОРТАННЯ І ДІЯЛЬНОСТІ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ З ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЗОНІ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

**Expediency, features of development and activities
of pharmacy places with the production of medicines
in the area of emergency situations**

Резюме

У статті проведено аналіз законодавчо-нормативних актів, які стосуються організації та надання фармацевтичної допомоги населенню в умовах надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу. Обґрунтовано доцільність розгортання і функціонування аптек в умовах надзвичайних ситуацій в пристосованих приміщеннях з правом екстемпорального виготовлення лікарських засобів. Обґрунтовано необхідність розробки і реалізації комплексу нормативно-методологічних рішень, орієнтованих на вдосконалення матеріально-технічної бази аптек і підготовку фармацевтичного персоналу до сталого функціонування в екстремальних умовах надзвичайних ситуацій.

Ключові слова: законодавча база, фармацевтична допомога населенню, надзвичайна ситуація, екстемпоральні лікарські засоби.

Abstract

The article analyzes the legislative and regulatory acts that relate to pharmaceutical assistance to the population in emergency situations of civil and military time. The expediency of the development and operation of pharmacies in adapted premises with the right of extemporal manufacture of medicines in emergency situations is justified. The need for the development and implementation of a set of normative and methodological solutions aimed at improving the material and technical base of pharmacies and preparing pharmaceutical personnel for sustainable operation in extreme emergency situations is substantiated.

Keywords: legislative base, pharmaceutical assistance, emergency, extemporal medicines.

ВСТУП

Аналіз тенденцій розвитку техногенних аварій, катастроф, стихійних лих та прогноз можливих небезпек показує, що на початку ХХІ століття зберігається високий ступінь ризику виникнення надзвичайних ситуацій (НС) техногенного, природного та соціального походження. Про це свідчить різке зростання кількості НС, наслідки яких щодо людських і матеріальних втрат можуть перевершувати

результати військових конфліктів.

Особливе місце займає розгортання і функціонування аптек в зонах бойових дій. У цих умовах велике значення має висока готовність відповідних державних структур до попередження, швидкому реагуванню та ліквідації наслідків НС. Особливо це стосується системи фармацевтичної допомоги населенню, яка зобов'язана організувати повне, своєчасне і безперебійне забезпечення постраждалого населення лікарськими засобами (ЛЗ) як промислового, так і аптечного

виготовлення. Для проведення ефективного фармацевтичного обслуговування постраждалого населення, медичних формувань і лікувально-профілактичних установ (ЛПУ) необхідно бути готовим виробляти велику кількість і значний асортимент екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) в аптеках, розгорнутих в пристосованих приміщеннях в зоні ліквідації наслідків НС.

Це вимагає завчасної підготовки до оперативного розгортання аптек в зоні НС і їх відповідного оснащення технологічним обладнанням, морально-психологічної підготовки фармацевтичного персоналу до роботи в екстремальних умовах. Наукові роботи останніх років присвячені дослідженням фармако-економічних аспектів фармацевтичного обслуговування постраждалих в умовах НС з опіковими травмами і отруєннями сильнодіючим і отруйними речовинами [1, 2, 3]. Окремі наукові праці присвячені організації фармацевтичної допомоги постраждалому населенню в умовах НС [4–6].

Наукових робіт, що стосуються організації аптечного виготовлення лікарських засобів в умовах зон НС, нами не знайдено. Незначна кількість наукових досліджень щодо організації лікарського забезпечення постраждалого населення в умовах НС, відсутність наукових робіт присвячених організації аптечного виготовлення лікарських засобів в умовах зон НС, зумовили актуальність нашого дослідження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Обґрунтувати необхідність розробки законодавчих і нормативно-правових актів, правил й вимог щодо доцільності розгортання аптечних установ в пристосованих приміщеннях та офіційного дозволу їм на екстемпоральне виготовлення і контроль якості ЛЗ в умовах НС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами досліджень були аптечні установи з правом екстемпорального виготовлення лікарських засобів. У процесі дослідження використовувались методи спостереження і узагальнення, аналізу, синтезу і формалізації.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведений нами на першому етапі досліджень аналіз законодавчих і нормативних актів, що стосуються фармацевтичної допомоги населенню в екстремальних умовах НС мирного і воєнного часу показує, що для забезпечення безпеки держави в умовах ліквідації наслідків НС, в Україні прийняті законодавчі та нормативні акти, які стосуються створення системи цивільного захисту населення і територій, одним з основних завдань якої, є постійна готов-

ність до негайного реагування на НС та скоординованим діям з надання медичної допомоги та лікування постраждалих [7, 8]. Передбачається розгортання медичних формувань і ЛПУ для надання медичної допомоги та лікування постраждалого населення, які вимагають повного та безперебійного забезпечення ЛЗ як промислового, так і аптечного виготовлення. Однак, розглянуті нами законодавчі та нормативні акти констатують відсутність і декларують необхідність розробки системи фармацевтичної допомоги населенню в умовах зон НС мирного і воєнного часу [9, 10].

У Державній Фармакопеї України відсутні вимоги до технології «extempore» лікарських форм, що виготовляються в умовах НС. Нами не виявлено законодавчих та нормативно-правових актів України, які стосуються вимог до виготовлення нестерильних, стерильних і асептичних ЛЗ в умовах аптек при ліквідації наслідків НС. На другому етапі досліджень проводилось вивчення сучасного стану фармацевтичної допомоги населенню та аналіз факторів, що впливають на державне регулювання фармацевтичної діяльності з метою наукового обґрунтування доцільності розгортання і функціонування аптечних закладів у пристосованих приміщеннях з правом екстемпорального виготовлення ЛЗ в умовах НС [11, 12]. Проведений аналіз законодавчих і нормативно-правових актів України показує, що державою передбачені гарантії забезпечення населення медичною та фармацевтичною допомогою, як в мирний час, так і в умовах НС, проте вони виконуються в неповному обсязі. Особливо це стосується проблеми підвищення рівня доступності населення до ефективних, безпечних, якісних та дешевих ліків, яка залишається актуальною і потребує вирішення [13, 14]. Однією з головних причин такого становища стала безумовна спрямованість аптечних установ на готові лікарські форми і відмова від аптечного виготовлення лікарських засобів, яка гарантує якість, безпеку та доступність пацієнта до призначеної лікарем індивідуальної дози ЛЗ відповідно до прописи. ЕЛЗ мають меншу вартість, ніж ЛЗ промислового виробництва.

До переваг ЕЛЗ, крім їх доступності, відноситься відсутність в них багатьох допоміжних речовин, які можуть стати причиною алергічних реакцій, особливо у пацієнтів дитячого віку. Незважаючи на розвиток фармацевтичної промисловості, в лікувальному процесі відсутні аналоги багатьох ЕЛЗ, що характеризуються лікарями, як ефективні та безпечні [13]. Фармацевтична допомога постраждалому населенню неможлива без виготовлення великої кількості і значного асортименту ЕЛЗ в аптеках, розгорнутих в пристосованих приміщеннях в зоні ліквідації наслідків НС. Однак, вимоги діючих нормативно-правових актів, що стосуються правил виготовлення ЛЗ в аптечних установах в звичайних

умовах, не дозволяють їх застосування для виготовлення ЛЗ в аптеках, розгорнутих в пристосованих приміщеннях, при ліквідації наслідків НС техногенного, природного, соціального і воєнного характеру. Можливість одномоментного виникнення значної кількості постраждалого населення в результаті різних НС свідчать про необхідність нормативно-правового регулювання та впровадження нормативних актів, що стосуються правил екстемпорального виготовлення і контролю якості ЛЗ в аптеках ЛПУ, розгорнутих в пристосованих приміщеннях в зонах ліквідації наслідків НС [8, 12]. Як свідчить досвід ліквідації медико-санітарних наслідків відомих НС, внаслідок руйнування шляхів сполучення, порушення зв'язку, знищення запасів ЛЗ промислового виробництва в зоні НС, виключається повноцінне фармацевтичне забезпечення медичних формувань служби медицини катастроф і ЛПУ протягом тривалого часу. У цих умовах аптечне виготовлення ЛЗ дозволяє забезпечити безперервність і ефективність надання екстреної медичної допомоги (ЕМД) і лікування постраждалого населення. Історично традиційна практика забезпечення стаціонарних і амбулаторних хворих ЛЗ аптечного виготовлення, дозволяє значно підвищити ефективність лікувального процесу і скоротити терміни лікування постраждалих і хворих за рахунок оперативності та гнучкості поставок ЛЗ у всіх можливих і необхідних для кожного конкретного пацієнта лікарських формах, номенклатурі та обсягах – від одиничних складних прописів, що рідко зустрічаються, до значних за кількістю серій ін'єкційних та інфузійних розчинів. Обмеженість термінів придатності ЕЛЗ виправдана тим, що в умовах НС вони не вимагають тривалого зберігання і транспортування від виробника до споживача. ЕЛЗ виготовляються, як правило, на території ЛПУ безпосередньо перед використанням [7]. Крім того, ЛЗ аптечного виготовлення не можуть бути замінені повністю ЛЗ промислового виробництва в умовах ліквідації наслідків НС, що пов'язано з рядом причин [7, 13]:

– для деяких ЛЗ аптечного виготовлення відсутні аналоги серед ЛЗ промислового виробництва через нерентабельність їх виробництва, незначної потреби або ж неможливості адекватного дозування для новонароджених, дітей і людей старшого віку;

– частина пацієнтів потребує саме індивідуального підходу до лікування, в той час, як ЛЗ промислового виробництва розраховані на «середньостатистичного» споживача;

– деякі ЛЗ аптечного виготовлення не мають абсолютно еквівалентних аналогів промислового виробництва через їх нестабільність або короткий термін зберігання (10%, 25% розчини глюкози, 0,01% дибазола, 1% аскорбінової кислоти; 0,1–0,5%, 2–5% розчини калію перманганату для застосування у новонароджених і обробки опікових поверхонь тощо);

– деякі препарати промислового виробництва містять в своєму складі стабілізатори і регулятори кислотності, їх не можна використовувати для лікування дітей до 1 року. Крім того, тільки в умовах аптек виготовляються стерильні розчини новокаїну 1% і 2%, кальцію хлориду 1%, калію хлориду 7,5%, натрію хлориду 10%, фурациліну 0,01% і 0,02% на фізіологічному розчині натрію хлориду (у флаконах від 10 до 400 мл), етакридину лактату 0,1%, дикаїну 1%, 2% і 3%, кислоти борної 2% і 3%, а також виготовлені в асептичних умовах розчини коларголу і протарголу 3%, перманганату калію 0,1%, 5%, 10% (по 10, 50, 100 і 200 мл).

Таким чином, цілком очевидно, що приготування значних кількостей ЕЛЗ в зонах екстремальних умов НС неможливо без розгортання аптечних установ в пристосованих приміщеннях і застосування правил екстемпоральної технології приготування лікарських засобів.

ВИСНОВКИ

1. Актуальним завданням фармації на сучасному етапі є розробка і узагальнення вимог до умов аптечного виготовлення екстемпоральних лікарських засобів в умовах надзвичайних ситуацій.

2. Організація аптечного виготовлення лікарських засобів в аптеках зони ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу вимагає розробки і реалізації комплексу нормативно-методологічних рішень, орієнтованих на вдосконалення матеріально-технічної бази аптек і підготовку фармацевтичного персоналу до сталого функціонування в екстремальних умовах.

3. Фармацевтичне забезпечення формувань служби медицини катастроф і лікувально-профілактичних установ в умовах надзвичайних ситуацій неможливо без організації аптечного виготовлення лікарських засобів, яке дозволяє забезпечити безперервність і ефективність надання екстреної медичної допомоги та лікування постраждалого населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dmitrievsky DV, Yurchenko GA. Analysis of the state of medical provision of patients with burn injuries affected by emergency situations. *Liky Ukrainy*. 2001; 5: 11–13.

2. Dmitrievsky DV, Nemchenko AS. Pharmacoeconomic aspects of medical provision of victims in the event of emergencies. *Priorities of organizational and economic science and education*

in the development of domestic pharmacy: Materials of the scientific and practical conference (March 3–4, 2005, Kharkiv). Kharkiv, NFaU, 2005, 72–77.

3. Dmitrievsky DV, Shram NA. Formation of anterior medicines for the provision of emergency medical care when poisoning with potent poisonous substances. Materials of V National Trainers of Pharmacists of Ukraine «Achievements of modern pharmacy and prospects of its development in the new millennium». Kharkiv, UkrFA, 2014, 77–78.

4. Kalinuk TG, Oliynyk SP. Justification of the method of determining the need for antibiotics for the treatment of infectious diseases in emergency situations. *Farmatsevychnyy zhurnal*. 2010; 4: 32–37.

5. Korotkikh PP, Nyanin LA. Features of the organization of medical care for mass sanitary losses. *Voyenno-meditsynskiy zhurnal*. 2014; 12: 19–20.

6. Nemchenko AS, Yurchenko GM. Substantiation of methodological approaches to the organization of medical aid to the population in the event of emergencies. *Pharmacy of Ukraine. Looking to the future: Materials of the VII National Congress of Pharmacists of Ukraine*. (September 15–17, 2010, Kharkiv). Kharkiv, 2010, vol. 2, 357.

7. Oliynyk PV, Kalynyuk TG (ed.) *Extreme medicine: Organization of work of pharmacies in conditions of emergency: a textbook*. Kyiv, Medytsyna, 2010, 448.

8. Oliynyk PV, Hromovik BP. Normal standards and qualification requirements for the staff of the pharmacy of the hospital in emergency situations. *Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta*

medychna standartyzatsiya. 2014; 4: 107–111.

9. The Concept of Development of the Pharmaceutical Sector of the Ukrainian Healthcare Industry for 2011–2020, <http://www.nau.ua/druk.php?name=340086-13092010-0.txt>

10. Fattakhova L.L. The role of extremum medicinal agents in modern medicine. Collection of scientific papers of the Scientific and Practical Conference on Ophthalmosurgery with the International East-West Museum, May 13–14, 2011. SI «Ufimskiy nauchno-issledovatel'skiy institut glaznykh bolezney» Akademii nauk Respubliki Bashkortostan; Bikbova MM (ed). Ufa, Dizayn Poligraf Servis, 2011, 551.

11. Oliynyk PV, Yevstratyev Ye. E. Determination of the need for infusion solutions for the period of emergency response: methodological recommendations. Kyiv, MOZ Ukrainy, 2005, 20.

12. Oliynyk PV, Hromovik BP. Modern principles of pharmaceutical provision of the population in the conditions of emergency situations. *Aktualni pytannya farmatsevychnoyi ta medychnoyi nauky ta praktyky*. 2015; 2: 102–105.

13. Vasina YV. Pharmaceutical law: the study and generalization of the extemporal formulation in Ukraine as a measure of counteracting the inappropriate use of medicines. *Pharmacy of Ukraine. Looking to the future: Materialy VII Natsionalnoho zyzdu farmatsevtiv Ukrainy*. (15–17 veresnya 2010, Kharkiv). Kharkiv, 2010, vol. 2, 468.

14. Egorova SN, Nevolin EV. Pharmaceutical manufacturing of dosage forms: problems that require legal solutions. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2013; 6: 36–39.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.8](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.8)**Н. І. Петрик**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**N. I. Petrik**State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

АДИПОНЕКТИН І СТАН ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

Adiponectin and intracardiac haemodynamics state in hypertensive overweight patients

Резюме

У 96 хворих, які були розподілені на групи: 1 група – 64 пацієнти, середній вік 59,0 (48–63) років, з гіпертонічною хворобою II стадії і надлишковою вагою, 2 група – 32 пацієнти, середній вік 58,0 (53–63) років, з гіпертонічною хворобою II стадії з нормальною масою тіла. Проведено оцінку рівнів адипонектину і стану внутрішньосерцевої гемодинаміки. Виявлені залежності між розміром лівого передсердя, підвищенням артеріального тиску та ІМТ, між характером ремоделювання лівого шлуночка та ІМТ у обстежених хворих. Виявлено, що концентрична гіпертрофія лівого шлуночка, яка спостерігається у обстежених хворих, характеризується нормальною скоротливістю, збільшенням відносної товщини задньої стінки лівого шлуночка, нормальним або зменшеним кінцево-діастолічним об'ємом. Встановлено, що рівень адипонектину в сироватці крові пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії з надлишковою вагою нижчий (практично в 3 рази) у порівнянні з групою пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії з нормальною вагою.

Ключові слова: адипонектин, гіпертонічна хвороба, надлишкова маса тіла, внутрішньосерцева гемодинаміка.

Abstract

Investigation of adiponectin levels and intracardiac haemodynamic state has been done in 96 patients divided into two groups (1st group – 64 hypertensive (stage II) overweight patients, medium age 59,0 (48,0–63,0) years; 2-nd group – 32 hypertensive (stage II) patients, medium age 58,0 (53,0–63,0) years, normal weight). Dependences between the left auricle size, blood pressure, and BMI increase, as well as between the left ventricle remodelling character and BMI in the surveyed patients were uncovered. The concentric left ventricle hypertrophy observed in the surveyed patients was characterised by normal contractility, left ventricle posterior wall relative thickness increase, and normal or reduced end-diastolic volume. The blood serum adiponectin level in hypertensive (stage II) overweight patients was significantly (nearly 3 times) lower as compared to the group of hypertensive (stage II) patients who had normal weight.

Keywords: adiponectin, arterial hypertension, overweight patients, intracardiac haemodynamics.

ВСТУП

Ремоделювання серцево-судинної системи є однією з головних морфофункціональних змін

при артеріальній гіпертензії (АГ). В її основі лежить гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка розглядається як прояв структурно-функціональної адаптації у відповідь на підвищене гемо-

динамічне навантаження і хронічну нейрогуморальну активацію [1]. Ремодельовання міокарду лівого шлуночка (ЛШ) включає в себе прогресуюче збільшення маси міокарда ЛШ (ММЛШ), збільшення об'єму порожнини серця, а також зміну його геометричних характеристик [2].

ГЛШ є компенсаторною реакцією на підвищений АТ лише на початку свого розвитку, оскільки потім перетворюється на самостійний фактор, який впливає на перебіг і прогноз АГ, а її наявність автоматично дозволяє віднести пацієнта до категорії високого ризику серцево-судинних ускладнень [3].

Вісцеральне ожиріння супроводжується розвитком локального запалення в жировій тканині, за якого знижуються вироблення адипонектину (АДП) і вміст протизапальних Т-регуляторних лімфоцитів, а продукція лептину і прозапальних Th17-лімфоцитів, навпаки, збільшується, що сприяє розвитку інсулінорезистентності і окисного стресу і призводить до збільшення серцево-судинного ризику [4]. Відіграє центральну роль в підвищенні АТ завдяки більшому вивільненню вільних жирних кислот (ВЖК) в системну циркуляцію і подальшому підвищенню інсулінорезистентності і гіперінсулінемії [5].

АДП ініціює системи, що забезпечують надходження в кровоток енергетичних субстратів, таких як жирні кислоти і глюкоза, здатний формувати антиатерогенний і протизапальний ефекти, оскільки є ендogenous ангіопротектором, регулює метаболізм ліпопротеїнів, багатих тригліцеридами [6, 7, 8, 9]. Його протизапальна дія обумовлена пригніченням активності транскрипційного фактора – ядерного фактора NF- κ B в макрофагах і моноцитах, а також в ендотеліальних клітинах [10]. Адипонектин має вазодилататорні властивості – за дефіциту адипонектину у мишей в досліді розвивалась АГ [11]. Передбачається його протективна роль проти АГ незалежно від вмісту жиру [12].

Адипонектин впливає на чутливість до інсуліну – зниження його вмісту в плазмі крові передуює формуванню інсулінорезистентності, а його високий рівень пов'язаний з більш низьким ризиком розвитку цукрового діабету II типу [8]. Вважають, що зменшення кількості адипонектину в плазмі крові служить фактором ризику розвитку атеросклерозу коронарних судин, а введення екзогенного адипонектину пригнічує ознаки атеросклерозу [7]. Показано, що рівень адипонектину значно нижче у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і може бути незалежним предиктором розвитку ІХС [13, 14].

Таким чином, адипонектин, що секретується адипоцитами, представляє собою фактор з широким спектром біологічної активності, покращує чутливість до інсуліну в основних тканинах-мішенях, модулює запальні реакції, проліферацію і апоптоз, а також відіграє вирішальну роль в ре-

гуляції метаболічного балансу, а його низькі рівні корелюють з підвищеним серцево-судинним і метаболічним ризиком [15].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити рівні адипонектину і стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) і надлишковою масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 96 хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні № 1 медико-санітарної частини АТ «Мотор Січ» впродовж 2016–2018 роки і які відповідали критеріям включення. Вони були розподілені на такі групи: 1 група – 64 пацієнти, середній вік – 59 (48–63) років, з гіпертонічною хворобою II стадії і надлишковою вагою, 2 група – 32 пацієнти, середній вік 58 (53–63) років, з гіпертонічною хворобою II стадії з нормальною масою. Контрольна група включала 31 практично здорову особу, середній вік 54 (49–61) років. Усі групи обстежених були зіставні за віком і соціальним статусом.

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі (45–65 років); гіпертонічна хвороба II стадії, діагностована за Рекомендаціями ESH (European Society of Hypertension – Європейська спілка гіпертензії), ESC (European Society of Cardiology – Європейська спілка кардіології), ризик 2–4; пацієнти з порушеною толерантністю до вуглеводів, підтвердженою біохімічними методами; надмірна маса тіла (ІМТ понад 25–30 кг/м²); відома тривалентність захворювання більше 3 років [12].

Критерії виключення з дослідження: порушення серцевого ритму за типом постійної форми фібриляції передсердя, шлуночкові екстрасистоли понад II класу за В. Lown; ІХС, гострий інфаркт міокарду, прогресуюча стенокардія; СН більше II класу NYHA (New York Heart Association Functional Classification) (II-a за Д. М. Стражеско і В. Х. Василенко); бронхіальна астма; кардіоміопатії, міокардит; декомпенсовані вади серця; порушення функції щитовидної залози; гострі запальні або загострення хронічних запальних захворювань; алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних захворювань; хронічна ниркова недостатність; порушення функції печінки; відмова пацієнта продовжувати участь в дослідженні.

Дослідження проводилось відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GSP – ICH), Конвенції Ради Європи про захист прав і честі людини у зв'язку з використанням досягнень біології і медицини. Усі обстежувані підписали інформовану згоду для

участі в дослідженні згідно з протоколом, затвердженим комісією з біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Усім хворим було проведено загальноклінічне, лабораторне, імуноферментне і інструментальне (ЕхоКГ) обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології.

Оцінка параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки проводилась на початку дослідження за допомогою ехокардіографії на апараті Sonoline G – 60s «SIEMENS». ЕхоКГ проводилась за методикою за стандартним протоколом дослідження хворих з ГХ у М- і В-режимах ехолокації з парастернальної і апікальної позиції датчиком 2,5 МГц. Після візуалізації порожнини лівого передсердя в діастолу і систолу в 3 послідовних серцевих циклах здійснювався вимір ЕхоКГ параметрів з подальшим усередненням таких отриманих даних: кінцевий систолічний розмір лівого шлуночку (КСР ЛШ, см), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночку (КДР ЛШ, см), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП, см), товщина задньої стінки лівого шлуночку (ТЗСЛШ, см). На підставі отриманих даних проводився розрахунок таких показників: кінцевий систолічний об'єм (КСО) і кінцевий діастолічний об'єм (КДО) методом Сімпсона, фракція викиду за методом L. Teicholz (ФВ, %), маса міокарда лівого шлуночку за формулою ASE (ММЛШ, г), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²), відносна товщина стінки (ВТС) лівого шлуночку за формулою A. Ganau.

ММЛШ аналізували окремо у жінок у чоловіків, використовуючи гендерні норми ІММЛШ для діагностики гіпертрофії лівого шлуночку (ГЛШ): 115 г/м² і більше для чоловіків і 95 г/м² більше для жінок. Для визначення типу ремоделювання лівого шлуночку (ЛШ) використовували класифікацію A. Ganau et al.: нормальна модель ЛШ (при ІММЛШ \leq 115 г/м² і ВТС ЛШ $<$ 0,42), концентричне ремоделювання ЛШ (при ІММЛШ \leq 115 г/м² і ВТС ЛШ \geq 0,42), ексцентрична гіпертрофія ЛШ (при ІММЛШ \geq 115 г/м² і ВТС ЛШ $<$ 0,42), концентрична гіпертрофія ЛШ (при ІММЛШ \geq 115 г/м² і ВТС ЛШ \geq 0,42). Вміст адипонектину у плазмі крові (в мкг/мл) визначали імуноферментним методом за допомогою набору «Human Adiponectin ELISA E09» (Mediagnost, Німеччина) згідно з доданою інструкцією.

Пацієнти основної групи були поділені на дві підгрупи, які приймали фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів впродовж 120 діб. Пацієнтам першої підгрупи був призначений комбінований препарат екватор («Гедеон Ріхтер», Угорщина) в початковій дозі 1 таблетка (амлодипін 5 мг та лізиноприл 10 мг) на добу, другої підгрупи – валодіп (KRKA, Словенія)

в початковій дозі 1 таблетка (амлодипін 5 мг та валсартан 80 мг) на добу. Впродовж двох тижнів проводили за необхідності, корекцію доз препаратів. Корекція дози препарату не потребували 10 (31,3%) пацієнтів з першої підгрупи та 13 (40,6%) осіб другої, іншим пацієнтам були збільшені дози препаратів екватор в дозуванні (амлодипін 5 мг та лізиноприл 20 мг) 1 таблетка на добу та валодіп (амлодипін 5 мг та валсартан 160 мг) 1 таблетка на добу, відповідно. Цільовий рівень АТ (130/85 мм рт. ст.) був досягнутий у 24 (75,0%) пацієнтів і першій групі і у 26 (81,3%) пацієнтів в другій групі. Усім пацієнтам був призначений розувастатин (Роксера, KRKA) в дозі 10 мг на добу.

Отримані дані були представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Ме (Q25–Q75). Проводився аналіз розподілу за кожним вивченим критерієм. Результати дослідження аналізувалися за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики залежно від типового розподілу з використанням спеціалізованих комп'ютерних програм Apache Open Office (версія 4.1) і PSPP (версія 0.10.2). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05. При порівнянні більше двох незалежних перемінних використовувався дисперсійний аналіз (One-way ANOVA) з такими емпіричними тестами. Рівність відмінностей тестувалася за допомогою тесту Leuven. У випадку рівності відмінностей в групах використовувався критерій Шеффе, а у випадку відсутності рівності відмінностей зверталися до тесту T2-Tamhein. У випадку розподілу даних, відмінного від нормального, використовувався аналог дисперсійного аналізу методом Kruskal-Wallis з таким post-hoc аналізом з використанням критерію Dunn.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лінійний розмір лівого передсердя був більше (p < 0,05) у групі хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою – 4,10 (3,7–4,4) см проти 3,70 (3,5–4,2) см у групі хворих на ГХ II стадії з нормальною вагою (табл. 1).

Було виявлено зниження (p < 0,05) фракції викиду (ФВ) у хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою у порівнянні з хворими на ГХ II стадії з нормальною вагою відповідно 61,46% проти 65,51% (табл. 1). Кінцевий систолічний та діастолічний розмір лівого шлуночка у зазначених групах не відрізнявся (p > 0,05).

Як видно з табл. 1, товщина задньої стінки лівого шлуночку (ТЗСЛШ) була вищою (p < 0,05) як у групі хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою так і у групі хворих на ГХ II стадії з нормальною масою тіла при співставленні зі здоро-

вими особами. При співставленні ТЗСЛШ у групі хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою та групи хворих на ГХ II стадії з нормальною масою тіла виявлено вищі значення ($p < 0,05$) цього показника у групі хворих на ГХ з надлишковою вагою – 1,2 (1,1–1,3) проти 1,0 (0,97–1,1).

Товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу була найвищою у групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою 1,3 (1,11–1,4) см у порівнянні цього показника

хворих на ГХ II стадії з нормальною масою тіла цей показник відрізнявся 1,1 (1,0–1,2) см ($p < 0,05$).

Індекс маси міокарду лівого шлуночку був розрахований в залежності від статі обстежених осіб та був вищим ($p < 0,05$) у групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою. При співставленні з групою хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з нормальною вагою відповідно – 120,65 (95,44–146,4) г/м² проти 108,81 (94,04–129,0) г/м² (табл. 1).

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники і рівень адипонектину у обстежених осіб
(Me (Q25–Q75), n = 127)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ГХ з надлишковою вагою (n = 64)	Хворі на ГХ з нормальною вагою (n = 32)	Здорові особи (n = 31)
	1	2	3
ЛП, мм	4,10 (3,7–4,4)	3,70 (3,5–4,2)	3,30 (3,1–3,5)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,0352$	$p_{2-3} = 0,000074$	$p_{1-3} = 0,000022$
КДО, см ³	102,36 (87,68–129,91)	107,52 (83,07–135,34)	97,68 (92,45–117,52)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,87$	$p_{2-3} = 0,87$	$p_{1-3} = 0,87$
КСО, см ³	38,25 (32,21–49,73)	37,6 (28,28–47,65)	29,55 (27,01–37,29)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,4$	$p_{2-3} = 0,12$	$p_{1-3} = 0,000332$
ФВ, %	61,46 (57,31–65,69)	65,51 (62,15–67,77)	67,48 (62,97–72,52)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,07$	$p_{2-3} = 0,05$	$p_{1-3} = 0,000042$
КДР ЛШ, см	4,65 (4,4–5,2)	4,8 (4,5–5,19)	4,6 (4,5–4,8)
p-рівень	$p = 0,52$		
ТЗС ЛШ, см	1,2 (1,1–1,3)	1,0 (0,97–1,1)	0,9 (0,8–0,9)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,0001$	$p_{2-3} = 0,0002$	$p_{1-3} = 0,00001$
МШП, см	1,3 (1,11–1,4)	1,1 (1,0–1,2)	1,0 (0,9–1,0)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,03$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,00001$
ІММЛШ, г/м ²	120,65 (95,44–146,4)	108,81 (94,04–129,0)	86,82 (78,05–92,25)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,00003$	$p_{2-3} = 0,0008$	$p_{1-3} = 0,00002$
ВТС ЛШ	0,5 (0,45–0,57)	0,42 (0,39–0,47)	0,38 (0,36–0,4)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,00003$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,00002$
АДП, мкг/мл	3,67 (2,65–6,51)	7,83 (6,94–9,77)	11,4 (9,1–13,7)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,0000078$	$p_{2-3} = 0,033$	$p_{1-3} = 0,000001$
ФНП-а/АДП	0,66 (0,27–0,97)	0,15 (0,11–0,22)	0,03 (0,02–0,07)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,000002$	$p_{2-3} = 0,0005$	$p_{1-3} = 0,000001$

Розрахована відносна товщина стінки ЛШ мала відмінності ($p < 0,05$) серед груп обстежених осіб. Найвищі значення були у групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою – 0,5 (0,45–0,57) см, що достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у групі хворих на ГХ II стадії з нормальною масою тіла – 0,42 (0,39–0,47) см.

Рівень адипонектину в сироватці крові пацієнтів на ГХ II стадії з надлишковою вагою склав 3,67 (2,65–6,51), що нижче (практично в 2 рази), ніж у групі пацієнтів на ГХ II стадії з нормальною вагою – 7,83 (6,94–9,77), $p < 0,05$. При порівнянні пацієнтів на ГХ II стадії з нормальною вагою та здорових осіб спостерігається

підвищення рівня адипонектину у здорових осіб в порівнянні з хворими – 11,4 (9,10–13,70), $p < 0,05$, і вище співвідношення ФНП-а/АДП у групі пацієнтів з ГХ II стадії з надлишковою вагою у порівнянні з групою пацієнтів з ГХ II стадії з нормальною вагою і здоровими особами – 0,66 (0,27–0,97), 0,15 (0,11–0,22) і 0,03 (0,02–0,07), відповідно, ($p < 0,05$), що може свідчити про наявну інсулінорезистентність, асоційовану з надлишковою масою тіла, підвищені рівні прозапальних цитокінів і узгоджується з наявними відомостями про взаємозв'язок рівня адипонектину і ожиріння [16].

Таким чином, дані отримані за ехокардіогра-

фічними показниками і рівнем адипонектину, цілком співставні з наявними в літературі дослідженнями і підтверджують, що за надлишкової маси тіла і АГ спостерігається ремоделювання міокарду ЛШ, що включає в себе прогресуюче збільшення ММЛШ, а також зміну його геометричних характеристик [1, 2].

За даними розрахунку ІММЛШ та ВТС ЛШ було визначено тип ремоделювання лівого шлуночку. У групі хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою пацієнтів з нормальною геометрією ЛШ було всього 4 особи (6,25%), а серед хворих на ГХ II стадії з нормальною масою тіла – 8 (25%) осіб. При порівнянні пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ у групі хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою – 35 осіб (54,69%) у порівнянні з хворими на ГХ II стадії з нормальною вагою – 9 (28,13%) осіб. Концентричне ремоделювання ЛШ було виявлено у 21 пацієнта (32,81%) у групі хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою та лише у 4 пацієнтів (12,5%) у групі хворих на ГХ II стадії з нормальною вагою. При порівнянні пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією ЛШ превалюють хворі з ГХ II стадії з нормальною масою тіла – 11 (34,38%) у порівнянні з хворими на ГХ II стадії з надлишковою вагою – 4 пацієнта (6,25%).

Таким чином, у пацієнтів з АГ і надлишковою вагою тіла переважали концентрична гіпертрофія і концентричне ремоделювання ЛШ, які є найчастішими видами ремоделювання за АГ і ожиріння, в патогенезі якого основна роль належить нейрогуморальній складовій.

Для аналізу показників в залежності від клінічних характеристик хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою був здійснений розподіл хворих на такі підгрупи: за віком (до 58 років та старше 58 років), за шкалою SCORE (перша група – група помірного серцево-судинного ризику, яка мала за шкалою SCORE 10-річний ризик настання фатальної серцево-судинної події менш ніж 4%, друга група – група високого серцево-судинного ризику, яка за цією шкалою мала 10-річний ризик настання фатальної серцево-судинної події більш ніж 4%), за тривалістю ГХ (з тривалістю захворювання до 5 років та більше 5 років), за ступенем підвищення АТ (АТ 1 – САТ 140–159 мм рт. ст., ДАТ 90–99 мм рт. ст. та АТ 2 – САТ 160–179 мм рт. ст., ДАТ 100–109 мм рт. ст.).

При порівнянні досліджуваних показників у групах за віком розбіжностей ($p > 0,05$) виявлено не було (табл. 2). В той же час проведений дисперсійний аналіз за показником Фішера виявив статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між групами, розподіленими за результатами розрахунку за шкалою SCORE. У хворих за шкалою SCORE > 4 (група високого серцево-судинного ризику) розмір лівого передсердя достовірно

($p < 0,05$) був вище та склав 4,1 (4,0–4,6) см проти 3,9 (3,7–4,4) см у групі хворих з сумарним серцево-судинним ризиком смерті до 4%, що свідчить про посилення гемодинамічного навантаження на ЛШ за рахунок, зокрема, впливу надлишку жирової тканини з її додатковою судинною мережею. За іншими показниками – КДО, КСО, фракція викиду, рівень адипонектину достовірних ($p > 0,05$) розбіжностей при порівнянні двох підгруп не виявлено.

В групах за тривалістю в анамнезі гіпертонічної хвороби розбіжностей у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою в залежності від давності виникнення гіпертонічної хвороби за досліджуваними показниками не виявлено (табл. 2).

В групах за ступенем артеріальної гіпертензії за показниками ЛП, КДО, КСО, ФВ та рівнями адипонектину, статистично значущі розбіжності виявлені лише за фракцією викиду, рівнем адипонектину та співвідношенням ФНП- α /АДП ($p < 0,05$).

В порівнянні груп за віком розбіжностей за такими показниками, як кінцевий діастолічний розмір та товщина задньої стінки лівого шлуночка виявлено не було ($p > 0,05$). Товщина міжшлункової перетинки була вищою ($p < 0,05$) в групі хворих старше 58 років 1,3 (1,2–1,4) см у порівнянні з групою хворих до 58 років – 1,2 (1,1–1,4) см. Індекс міокарда ЛШ був нижчий ($p < 0,05$) у групі хворих до 58 років – 108,06 (89,37–135,09), у хворих старше 58 років – 131,77 (112,07–154,98) г/м² (табл. 3).

У хворих за шкалою SCORE > 4 ТМШП була вище ($p < 0,05$) та склала 1,3 (1,2–1,4) см проти 1,2 (1,1–1,4) см у групі хворих з сумарним серцево-судинним ризиком смерті до 4%.

В групах за ступенем артеріальної гіпертензії за показниками КДР, ТЗСЛШ, ТМШП, ІММЛШ та ВТС ЛШ розбіжностей при порівнянні двох груп не виявлено.

Виявлення взаємозв'язків у групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою між показниками рівня адипонектину і внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили за допомогою кореляційного аналізу (табл. 4).

Відповідно до отриманих даних відмінностей між ехокардіографічними показниками систолічної функції, ремоделювання міокарду і рівнем адипонектину виявлено не було, однак виявлено тенденцію до кореляційних зв'язків між фракцією викиду і рівнем адипонектину ($r = 0,21$; $p = 0,09$), фракцією викиду і співвідношенням ФНП- α /АДП ($r = -0,24$; $p = 0,06$), відносною товщиною задньої стінки лівого шлуночку і співвідношенням ФНП- α /АДП ($r = 0,22$; $p = 0,08$), що підтверджує адипокіновий дисбаланс і активацію прозапальних реакцій при надлишковій вазі, а також свідчить про взаємозв'язок між надлишковою вагою і ремоделюванням лівого шлуночку у хворих на ГХ II стадії.

Таблиця 2

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки і рівня адипонектину в залежності від клінічних характеристик хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою (Me (Q25-Q75), n = 64)

Показник, одиниця вимірювання	ЛШ, мм	КДО, см ³	КСО, см ³	ФВ, %	АДП, мкг/мл	ФНП-а/АДП
Вік, років	< 58 (n = 30)	102,36 (87,68-129,51)	37,91 (32,21-47,43)	61,96 (57,96-65,63)	3,87 (2,4-6,43)	0,67 (0,37-1,02)
	> 58 (n = 34)	107,52 (87,68-135,34)	40,96 (35,0-52,21)	60,89 (56,76-65,8)	3,60 (2,68-6,89)	0,63 (0,23-0,87)
р-рівень	0,19	0,22	0,25	0,52	0,8	0,51
SCORE, %	< 4 (n = 33)	107,52 (87,68-129,91)	40,87 (29,99-48,58)	62,14 (57,97-65,63)	3,33 (2,4-6,59)	0,66 (0,28-0,94)
	> 4 (n = 31)	102,36 (87,68-136,27)	37,91 (32,21-50,87)	59,02 (55,71-65,76)	3,74 (2,69-6,01)	0,65 (0,27-0,99)
р-рівень	0,04	0,92	0,99	0,29	0,78	0,9
Тривалість ГХ, років	< 5 (n = 34)	104,94 (87,68-136,27)	37,91 (32,21-47,43)	62,02 (57,96-65,19)	4,13 (2,68-6,43)	0,63 (0,23-0,87)
	> 5 (n = 30)	102,36 (87,68-129,51)	39,73 (35,00-50,87)	60,17 (56,76-65,8)	3,49 (2,62-6,59)	0,67 (0,37-0,99)
р-рівень	0,47	0,89	0,8	0,58	0,9	0,87
Ступінь АТ	1 (n = 32)	107,52 (87,68-133,09)	37,91 (29,55-47,43)	63,33 (57,79-69,19)	5,13 (3,02-8,62)	0,4 (0,21-0,79)
	2 (n = 32)	102,36 (86,84-129,71)	39,73 (35,0-53,32)	58,93 (55,58-62,4)	2,93 (2,52-4,72)	0,81 (0,44-1,13)
р-рівень	0,91	0,66	0,31	0,005	0,02	0,001

Таблиця 3

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки в залежності від клінічних характеристик хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою (Me (Q25-Q75), n = 64)

Показник, одиниця вимірювання	КДР, см	ТЗС ЛШ, см	МШС, см	ІММЛШ, г/м ²	ВТС ЛШ
Вік, років	< 59 (n = 34)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,4)	108,06 (89,37-135,09)	0,49 (0,44-0,57)
	> 59 (n = 30)	1,3 (1,2-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	131,77 (112,07-154,98)	0,5 (0,46-0,57)
р-рівень	0,45	0,18	0,03	0,03	0,70
SCORE, %	< 4 (n = 33)	1,2 (1,01-1,3)	1,2 (1,1-1,4)	127,87 (90,08-139,61)	0,48 (0,44-0,53)
	> 4 (n = 31)	1,3 (1,2-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	116,43 (106,4-146,82)	0,52 (0,48-0,59)
р-рівень	0,76	0,06	0,04	0,84	0,08
Тривалість ГХ, років	< 5 (n = 34)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,4)	111,09 (90,78-135,29)	0,49 (0,44-0,57)
	> 5 (n = 30)	1,3 (1,2-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	131,77 [110,76-152,01]	0,5 (0,45-0,57)
р-рівень	0,79	0,19	0,42	0,09	0,54
Ступінь АТ	1 (n = 32)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,12-1,4)	112,82 (95,44-144,86)	0,49 (0,44-0,57)
	2 (n = 32)	1,3 (1,2-1,3)	1,3 (1,11-1,4)	128,79 (96,85-146,40)	0,5 (0,46-0,57)
р-рівень	0,55	0,77	0,19	0,69	0,44

Кореляції між ехокардіографічними показниками і рівнем адипонектину у хворих на ГХ II стадії з надлишковою вагою (Ме (Q25–Q75), n = 64)

Ехокардіографічні показники систолічної функції			Ехокардіографічні показники ремоделювання міокарда		
Показник, одиниця вимірювання	АДП, мкг/мл	ФНП-а/АДП	Показник, одиниця вимірювання	АДП, мкг/мл	ФНП-а/АДП
ЛП, мм	r = -0,06	r = 0,05	КДР, см	r = 0,16	r = -0,20
p-рівень	0,65	0,72	p-рівень	0,20	0,11
КДО, см ³	r = 0,13	r = -0,13	ТЗС, см	r = 0,01	r = 0,07
p-рівень	0,29	0,32	p-рівень	0,99	0,57
КСО, см ³	r = 0,01	r = -0,02	МПП, см	r = 0,06	r = 0,02
p-рівень	0,98	0,90	p-рівень	0,66	0,87
ФВ, %	r = 0,21	r = -0,24	ІММЛШ, г/м ²	r = 0,06	r = -0,06
p-рівень	0,09	0,06	p-рівень	0,64	0,66
			ВТЗС ЛШ, см	r = -0,14	r = 0,22
			p-рівень	0,26	0,08

ВИСНОВКИ

1. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з надлишковою вагою тіла у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу II стадії з нормальною вагою тіла відзначаються достовірні кардіогемодинамічні зміни, які проявляються збільшенням товщини міжшлуночкової перетинки, маси та індексу маси міокарда лівого шлуночка та збільшення відносної товщини стінки лівого шлуночка на фоні достовірного зниження фракції викиду лівого шлуночка. Переважала концентрична гіпертрофія та концентричне ремоделювання лівого шлуночка.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

з надлишковою вагою тіла у порівнянні з такими без надлишковою ваги тіла мало місце достовірне (практично в 2 рази) зниження адипонектину та достовірна активація прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлини α . Виявлені високі зворотні кореляційні зв'язки між фракцією викиду ЛШ та рівнем сироваткового адипонектину, а також між фракцією викиду ЛШ і співвідношенням фактора некрозу пухлини α до адипонектину та відносною товщиною задньої стінки ЛШ і співвідношенні фактора некрозу пухлини до адипонектину, що підтверджує значення адипокінового дисбалансу та активації прозапальних цитокінів в негативних змінах кардіогемодинаміки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ametov AS, Pashkova EY, Ramazanov ZD, Darsigova MN Obesity as a non-infectious epidemic of the 21st century. Current ideas about pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2019; 8 (2): 57–66. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12007.

2. Potekhin NP, Sarkisov KA, Orlov FA et al. The effect of abdominal obesity on left ventricular myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. Klinicheskaya meditsina. 2015; 7: 67–70.

3. Nyushko TY. Structural and functional changes of the left ventricle and vessels in patients with stage II hypertension, depending on the type of daily profile of blood pressure. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2015; 19 (2): 379–384.

4. Kologrivova IV, Vinnitsa IV, Koshelskaya OA,

Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. Ozhireniye i metabolizm. 2017; 14 (3): 3–10. DOI: 10.14341/omet201733-10.

5. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Khorshidi M, Shab-Bidar S. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. Obes Rev. 2018; 19 (5): 654–667. DOI: 10.1111/obr.12656.

6. Larsen MA, Isaksen VT, Paulsen EJ et al. Postprandial leptin and adiponectin in response to sugar and fat in obese and normal weight individuals. Endocrine. 2019; 66 (3): 517–525. DOI: 10.1007/s12020-019-02102-9.

7. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and

- Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5): 1190. DOI: 10.3390/ijms20051190.
8. Statsenko ME., Derevyanchenko MV. The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2019; 24 (1): 7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.
9. Febriza A, Ridwan R, As'ad S et al. Adiponectin and Its Role in Inflammatory Process of Obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2019; 3, (1): 40–48. DOI: 10.21705/mcbs.v3i2.66.
10. Vavilova TP, Pleten AP, Mikheev RK. The biological role of adipokines as markers of pathological conditions. *Voprosy pitaniya.* 2017; 86 (2): 5–13.
11. Perrotta F, Nigro E, Mollica M et al. Pulmonary Hypertension and Obesity: Focus on Adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (4): 912. DOI: 10.3390/ijms20040912.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
13. Peri-Okonny PA, Ayers C, Maalouf N et al. Adiponectin protects against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33: e2840. DOI: 10.1002/dmrr.2840.
14. Mikcheeva K, Berkovich O, Ionin V et al. Adiponectin and Risk of Severe Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis.* 2019; 287: e255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.785>.
15. Zlibut A, Agoston-Coldea L, Mocan T, Bocsan IC and Mocan L. Biomarkers in Metabolic Syndrome. *Ultimate Guide to Insulin.* / Edited by Gaffar Zaman. Intech Open, 2019. C. 89–106. DOI: 10.5772/intechopen.79427.
16. Gariballa S, Alkaabi J, Yasin J et al. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss. *BMC Endocrine Disorders.* 2019; 19 (1): 55 DOI: 10.1186/s12902-019-0386-z.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.9)Y. V. Avdosiev¹, K. M. Pankiv², S. D. Khimich², I. V. Belozorov¹, O. M. Kudrevych¹, S. V. Khytruk², O. S. Ustimenko³, M. O. Shostatska²¹V. N. Karazin Kharkiv National University
Kharkiv, Ukraine²National Pirogov Memorial Medical University
Vinnytsya, Ukraine³Bogomolets National Medical University
Kyiv, UkraineЮ. В. Авдосєв¹, К. М. Паньків², С. Д. Хіміч², І. В. Белозьоров¹, О. М. Кудревич¹, С. В. Хитрук², О. С. Устименко³, М. О. Шостацька²¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Харків, Україна²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
Вінниця, Україна³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Київ, Україна

THE ROLE OF IDENTIFICATION OF SPINK1 GENE MUTATION STATUS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS OF ALIMENTARY GENESIS FOR THE PREDICTING THE SEVERITY OF CLINICAL COURSE AND FORMATION OF COMPLICATIONS

Роль ідентифікації мутаційного статусу гена SPINK1 у пацієнтів з гострим панкреатитом аліментарного генезу щодо прогнозування важкості перебігу та формування ускладнень

Abstract

Purpose of the study. To determine the rate of SPINK1 mutation status in patients with acute pancreatitis of alimentary genesis and to determine the prognostic value of allele status of the gene for the assessment of severity and the formation of complicated course.

Materials and methods. 70 patients with acute alimentary pancreatitis underwent examination, 48 (68,57%) men and 22 (31,43%) women. Average age made 45,4 ± 13,87 years. Severe course of acute pancreatitis was diagnosed in 34 (48,57%) persons, in 25 (35,72%) – moderate severity, in 11 (15,71%) – mild cases. Complicated clinical course of acute pancreatitis was recorded in 59 (84,29%) patients of the group, in the rest patients – 11 (15,71%) clinical course had uncomplicated nature. The severity of clinical course and structure of complications were assessed

Резюме

Мета роботи. Встановити частоту мутаційного статусу гена SPINK1 у пацієнтів з гострим панкреатитом аліментарного генезу та визначити прогностичну цінність алельного стану гена щодо оцінки ступня важкості та формування ускладненого перебігу.

Матеріали та методи. Обстежено 70 хворих з гострим аліментарним панкреатитом, 48 (68,57%) чоловіків та 22 (31,43%) жінок. Середній вік 45,4 ± 13,87 років. Важкий перебіг гострого панкреатиту встановлено у 34 (48,57%) осіб, у 25 (35,72%) – середній, у 11 (15,71%) – легкий. Ускладнений перебіг гострого панкреатиту зафіксовано у 59 (84,29%) хворих групи, у решти – 11 (15,71%) перебіг мав неускладнений характер. Важкість перебігу та структуру ускладнень оцінювали за допомогою класифікації Атланта (2012). Для прогнозування важко-

according to the classification of Atlanta (2012). In order to predict the severity of acute pancreatitis repeated measurements related to the level of band neutrophils, amylase and glucose were taken. Statistical analysis was performed by means of program STATISTICA (StatSoft Statistica v.10).

Outcomes. Mutation of SPINK1 gene was statistically found in most cases in patients with acute alimentary pancreatitis with heavy – 16 (47,06%) and moderate severity level – 8 (32,0%) ($p = 0,02$). The presence of SPINK1 mutation status is related to statistically higher chances of severe clinical course ($OR = 3,11, CI (1,08-8,92)$, $p = 0,03$). In patients with heterozygotic mutations of SPINK1 we have established statistically higher chances for the formation of pancreatic aggregation ($OR = 4,5, CI (1,36-14,93)$, $p = 0,01$), pseudocysts ($OR = 3,58, CI (1,01-12,74)$, $p = 0,04$) and pleural empyema ($OR = 15,0, CI (1,56-143,83)$, $p = 0,004$). The carriers of homozygotic mutations of SPINK1 have higher risks for the development of peritonitis ($OR = 12,89, CI (1,01-164,48)$, $p = 0,04$), pleurisy ($OR = 12,89, CI (1,01-164,48)$, $p = 0,04$) and systemic complications ($OR = 2,61, CI (2,14-13,14)$, $p = 0,02$).

Conclusion. Consequently, we have established a high informative value of identification of SPINK1 mutation status in patients with acute pancreatitis of alimentary genesis regarding the prediction of severity level of inflammatory process and the formation of complicated clinical course.

Keywords: acute alimentary pancreatitis, SPINK1 mutation status, SPINK1 polymorphism, pancreatitis, gene of pancreatic trypsin inhibitor.

сті гострого панкреатиту проводили повторні вимірювання рівнів паличкаядерних нейтрофілів, амілази та глюкози. Статистичний аналіз виконували за допомогою програми STATISTICA (StatSoft Statistica v.10).

Результати. Мутації гена SPINK1 частіше зустрічались у пацієнтів з гострим аліментарним панкреатитом важкого – 16 (47,06%) та середнього ступеня важкості – 8 (32,0%), ($p = 0,02$). Наявність мутаційного статусу SPINK1 асоційована з достовірно вищими шансами важкого перебігу ($OR = 3,11, CI (1,08-8,92)$, $p = 0,03$). У пацієнтів з гетерозиготними мутаціями SPINK1 встановлено достовірно вищі шанси формування панкреатичного скупчення ($OR = 4,5, CI (1,36-14,93)$, $p = 0,01$), псевдокісти ($OR = 3,58, CI (1,01-12,74)$, $p = 0,04$) та емпієми плеври ($OR = 15,0, CI (1,56-143,83)$, $p = 0,004$). Носії гомозиготних мутацій SPINK1 мають вищі ризики розвитку перитоніту ($OR = 12,89, CI (1,01-164,48)$, $p = 0,04$), плевриту ($OR = 12,89, CI (1,01-164,48)$, $p = 0,04$) та системних ускладнень ($OR = 2,61, CI (2,14-13,14)$, $p = 0,02$).

Висновки. Встановлено високу інформативність ідентифікації мутаційного статусу гена SPINK1 у пацієнтів з гострим панкреатитом аліментарного генезу щодо прогнозування ступеня важкості запального процесу та формування ускладненого перебігу.

Ключові слова: гострий аліментарний панкреатит, мутаційний статус гена SPINK1, поліморфізм гена SPINK1, запалення підшлункової залози, ген панкреатичного інгібітору трипсину.

INTRODUCTION

The problem of diagnosis and management of acute pancreatitis is one of the most complex and relevant in the field of modern surgery of the gastrointestinal tract. In view of the variety and variability of clinical manifestations, early diagnosis of the disease remains problematic regardless the wide range of modern laboratory and testing tools. Besides, the lack of specific therapy is a factor of high incidence of adverse effects of medical management and the formation of a number of comorbid conditions that lower the living standards of persons, preferably of working age.

Multifactorial etiology of acute pancreatitis has been proved. The main factors are ill-balanced diet, excessive consumption of hardened fats, protein deficiency in the diet, starvation, alcohol abuse, etc. The role of genetic factors in the pathogenesis of acute pancreatitis is promising. At present time, a number of mutations have been identified that determine the tendency to acute pancreatitis. Thus, the development activity of autocatalytic process

in the pancreas is related to the neutralizing effect of secretory pancreatic trypsin inhibitor, the synthesis of which is encoded by SPINK1 gene. In case of mutation in the pancreatic trypsin inhibitor gene, trypsin inactivation of the gland tissue is impaired, which leads to activation of pancreatic enzymes, proteolytic necrosis of the pancreatic tissues, and venous lysis. The presence of SPINK1 homozygous mutation is related to the processes of intra-acinar trypsin inactivation and is a leading factor in the formation of the inflammatory process in the pancreas.

The importance of genetic factors in the development of the inflammatory process in the pancreas has been described in numerous papers; however the relation of mutational status taking into account the severity of the clinical course and the development of complications remains unstudied. Studying the role of N34S polymorphism of SPINK1 gene in the prediction of severity level and the risk assessment of the complicated clinical course of acute pancreatitis is a pressing problem and requires further study.

RESEARCH OBJECTIVE

To determine the rate of SPINK1 mutation status in patients with acute pancreatitis of alimentary genesis and to determine the prognostic value of allele status of the gene for the assessment of severity level and the formation of complicated clinical course.

MATERIALS AND METHODS

We have analyzed the results of clinical and laboratory examination of 70 patients with acute alimentary pancreatitis who were treated at the unit of surgery of Pyrogov Memorial Vinnytsya Regional Clinical Hospital for the period from 2014 to 2017. The average age of the examined patients was $45,4 \pm 13,87$ years. The study group included 48 (68,57%) men and 22 (31,43%) women. Diagnostics tools and treatment facilities of patients met the requirements of the unified clinical protocol of rendering medical aid to patients with acute pancreatitis, according to the Order No 297 made by the Ministry of Public Health of Ukraine dated 02.04.2010.

Taking into consideration the severity of clinical course of acute alimentary pancreatitis among the examined patients there were 3 groups. Severe clinical course of acute pancreatitis was diagnosed in the majority of patients in the group – 34 (48,57%), 25 (35,72%) patients had moderate severity, and 11 (15,71%) patients had mild cases. Taking into account available complications there were two more groups. The complicated clinical course of pancreatitis was recorded in the vast majority – 59 (84,29%) of patients in the group, the rest 11 (15,71%) patients had uncomplicated nature of clinical course. In the structure of complications, local aseptic complications were prevalent, which were observed in 59 (84,29%) patients under study, 35 (50,0%) patients had purulent complications of local nature, and in 3 (4,29%) – local secondary complications. Systemic complications were recorded in 31 (44,29%) patients of the study group. The severity of acute pancreatitis and the presence of complications were assessed using the classification of Atlanta (2012).

SPINK1 gene polymorphism was identified for all the patients in the study group. Genomic DNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells using a Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, USA) according to the manufacturer's instructions. To identify the alleles of SPINK1 gene we used amplification of the appropriate gene segment using the method of allele-specific polymerase chain reaction (two amplification reactions were performed in parallel with two pairs of allele-specific primers) in real time using a set of reagents using the method of SNP-express-PB (Lytech, Russian

Federation). Amplification was performed using the device iCycler IQTM5 instrument (Bio-Rad, USA). Amplification mode: 930C, 1 min; 35 cycles: 930C, 10 s.; 640C, 10s, 720C, 20 s.

According to Kolmogorov-Smirnov test, the distribution of the study group differed from normal with a high degree of probability ($p < 0,05$). Non-parametric criteria of Kraskell-Wallis and Mann-Whitney were used to compare the indices of the independent groups. The severity level of acute pancreatitis was predicted on the basis of laboratory indicators using a statistical model of logistic regression. By calculation of odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI), the relation between the studied laboratory parameters with the severity of acute alimentary pancreatitis was assessed in terms of quantity. Each factor was separately assessed. The probability of an error-free prediction was determined at $p < 0,05$. STATISTICA (StatSoft Statistica v.10) software was used for statistical analysis of the resulting array.

OUTCOMES AND DISCUSSION

Analyzing the rate of SPINK1 mutation status, the presence of heterozygotic and homozygotic mutations was statistically found in most cases in patients with acute alimentary pancreatitis of heavy severity – 16 (47,06%) and moderate severity level – 8 (32,0%, $p = 0,02$ (table 1). SPINK1 mutation was not found in patients with mild clinical course, 17 (68,0%) patients with acute pancreatitis of moderate severity level and 18 (52,94%) persons with severe clinical course. When comparing frequency indices for the absence of mutation status we have established significant difference between the indices ($p = 0,02$). Heterozygotic mutation was recorded in 21 (30,0%) patients of the group – 8 (32,0%) patients with moderate severity level and 13 (38,24%) with severe course, significant difference between the groups was not established ($p = 0,05$). Homozygotic mutation was observed in 3 (8,82%) patients with severe clinical course of inflammatory process, in other groups the given mutation status was not found, difference in mutation rate was statistically insignificant ($p = 0,19$).

The rate of SPINK1 mutation status in patients with complicated clinical course of acute pancreatitis significantly differed from the indices of group with uncomplicated clinical course ($p = 0,03$) (table 2). Mutations of SPINK1 gene were not found in patients with uncomplicated clinical course of acute pancreatitis – 11 (100%) and 35 (59,32%) patients had complications. When comparing frequency indices we have determined significant difference in the indices ($p = 0,03$).

Analyzing the prognostic value of SPINK1 mutation status for assessing the

severity of acute alimentary pancreatitis in patients with homozygous and heterozygous SPINK1 mutations, significantly higher chances of severe course (OR = 3,11, CI (1,08–8,92)

were identified $p = 0,03$), instead, the absence of mutation reduces the chances for the development of severe forms (OR = 0,32, CI (0,11–0,92), $p = 0,03$, (table 3).

Table 1
Characteristics of polymorphic variants of SPINK1 in patients taking into account severe clinical course of acute alimentary pancreatitis

Polymorphic variants	Severity level			p-level
	Mild	Moderate	Heavy	
NN	11 (100,0%)	17 (68,0%)	18 (52,94%)	0,02
NS	0	8 (32,0%)	13 (38,24%)	0,05
SS	0	0	3 (8,82%)	0,19
NS + SS	0	8 (32,0%)	16 (47,06%)	0,02

Table 2
Characteristics of polymorphic variants of SPINK1 in patients taking into account development of complications of acute alimentary pancreatitis

Polymorphic variants	Clinical course		p-level
	Uncomplicated	Complicated	
NN	11 (100%)	35 (59,32%)	0,03
NS	0	21 (35,59%)	0,06
SS	0	3 (5,09%)	0,80
NS + SS	0	24 (40,68%)	0,03

Table 3
Prediction of severe clinical course of acute alimentary pancreatitis in patients with SPINK1 polymorphic variants

Genetic status	Severity level					
	Mild		Moderate		Heavy	
	OR	p-level	OR	p-level	OR	p-level
NN		0,001		0,76	0,32 (0,11–0,92)	0,03
NS		0,003		0,79		0,14
SS		0,31		0,10		0,03
NS, SS		0,001		0,76	3,11 (1,08–8,92)	0,03

Analyzing the risk of complicated course in patients with heterozygous SPINK1 mutations it was established that there are significantly higher chances for the formation of pancreatic aggregate (OR = 4,5, CI (1,36–14,93), $p = 0,01$) and pseudocysts (OR = 3,58, CI (1,01–12,74), $p = 0,04$) (table 4). Carriers of homozygous SPINK1 mutations have a higher risk for the development of peritonitis (OR = 12,89, CI (1,01–164,48), $p = 0,04$) and pleurisy (OR = 12,89, CI (1,01–164,48), $p = 0,04$). The absence of SPINK1 mutations is related to a reduction in the risk of progression of peritonitis (OR = 0,23, CI (0,06–0,92), $p = 0,03$), pleurisy (OR = 0,23, CI (0,06–0,92), $p = 0,03$), pancreatic aggregate (OR = 0,10, CI (0,03–0,36), $p = 0,0001$),

pseudocyst formation (OR = 0,24, CI (0,07–0,88), $p = 0,03$) and pancreatogenic diabetes (OR = 0,08, CI (0,009–0,80), $p = 0,009$).

Analyzing the risk of development of purulent local complications in patients with SPINK1 heterozygotic mutation it was determined that there are higher chances for the formation of pleural empyema (OR = 15,0, CI (1,56–143,83), $p = 0,004$), and the absence of mutation reduces the risk of purulent peritonitis (OR = 0,30, CI (0,09–0,97), $p = 0,04$), pleural empyema (OR = 0,08, CI (0,009–0,80), $p = 0,009$), phlegmon (OR = 0,23, CI (0,06–0,92), $p = 0,03$) and purulent pseudocyst (OR = 0,21, CI (0,05–0,96), $p = 0,03$) (table 5).

Table 4

Overall risk of complications and risk of local aseptic complications of acute alimentary pancreatitis taking into account SPINK1 polymorphic variants

Complications	Polymorphic variants					
	NN		NS		SS	
	OR	p-level	OR	p-level	OR	p-level
General		0,001		0,003		0,31
Local		0,001		0,003		0,31
Peritonitis	0,23 (0,06–0,92)	0,03		0,24	12,89 (1,01–164,48)	0,04
Pleurisy	0,23 (0,06–0,92)	0,03		0,24	12,89 (1,01–164,48)	0,04
Pancreatic aggregate	0,10 (0,03–0,36)	0,000	4,5 (1,36–14,93)	0,01*		0,002
Acute necrosis		0,001		0,003		0,31
Pseudocyst	0,24 (0,07–0,88)	0,03	3,58 (1,01–12,74)	0,04		0,53
Pancreatogenic diabetes	0,08 (0,009–0,80)	0,009	5,53 (0,90–34,06)	0,05		0,21

Table 5

The risk of development of local purulent complications of acute pancreatitis in patients taking into account SPINK1 polymorphic variants

Complications	Polymorphic variants					
	NN		NS		SS	
	OR	p-level	OR	p-level	OR	p-level
Infectious aggregates		0,33		0,63		0,30
Circumscribed necrosis		1,0		1,0		1,0
Purulent peritonitis	0,30 (0,09–0,97)	0,04		0,18		0,10
Abscesses		0,56		0,34		0,28
Pleural empyema	0,08 (0,009–0,80)	0,000	15 (1,56–143,83)	0,004		0,46
Phlegmon	0,23 (0,06–0,92)	0,03		0,06		0,44
Purulent pseudocyst	0,21 (0,05–0,96)	0,03		0,09		0,35

A higher risk for the formation of local secondary complications of acute alimentary pancreatitis taking into account SPINK1 polymorphic variants was not determined in the patients under study (table 6).

Table 6

The risk of development of local secondary complications of necrotic pancreatitis in patients taking into account SPINK1 polymorphic variants

Complications	Polymorphic variants					
	NN		NS		SS	
	OR	p-level	OR	p-level	OR	p-level
Acute bleeding		0,14		0,12		0,77
Fistulas		0,19		0,23		0,67
Arrosive hemorrhage		1,0		1,0		1,0

It was determined that patients with SPINK1 homozygous mutations had a significantly higher chance of developing systemic complications (OR = 2,61, CI (2,14–13,14), p = 0,02 (instead we

have proved that the absence of mutation reduced the chances of developing systemic inflammation response syndrome (OR = 0,29, CI (0,10–0,87),

p = 0,02) and systemic complications as a whole (OR = 0,24, CI (0,08–0,70), p = 0,006 (table 7).

Table 7

The risk for development of systemic complications of acute pancreatitis in patients taking into account SPINK1 polymorphic variants

Complications	Polymorphic variants					
	NN		NS		SS	
	OR	p-level	OR	p-level	OR	p-level
Systemic	0,24 (0,08–0,70)	0,006	2,80 (0,96–8,19)	0,05	2,61 (2,14–13,14)	0,02
Systemic Inflammation Response Syndrome	0,29 (0,10–0,87)	0,02		0,09		0,16
Organ Failure Syndrome	0,17 (0,03–1,00)	0,03		0,11		0,26
Multiple Organ Dysfunction Syndrome		0,11		0,17		0,53

CONCLUSIONS

We have recorded a significantly higher rate of SPINK1 mutation status identification in patients with severe forms of acute alimentary pancreatitis and in case of a complicated course.

We have proved a high prognostic value

of SPINK1 mutation status identification for assessing the severity of the inflammatory process of the pancreas.

We have determined that the identification of SPINK1 mutation status is a reliable and accurate criterion for assessing the risk of complications in case of acute pancreatitis of alimentary genesis.

REFERENCE

- Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*. 2015; 126 (8): 964–971. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633685.
- Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016; 59 (2): 128–140. DOI: 10.1503/cjs.015015.
- Karakayali F. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (37): 13412–13423. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13412.
- Mounzer R, Whitcomb DC. Genetics of acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29 (5): 544–551. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283639383.
- Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *Journal of inflammation research*. 2018; 11: 77–85. DOI: 10.2147/JIR.S135751.
- Werner J, Uhl S, Feuerbach W, Buchler M. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*. 2005; 54 (3): 426–436. DOI: 10.1136/gut.2003.035907.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1252–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.10)**К. Ю. Полковникова**Коммунальное учреждение «Запорожская областная клиническая больница» Запорожского областного совета
Запорожье, Украина**K. Y. Polkovnikova**Comunal Institution «Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzy Regional Council
Zaporizhzhia, Ukraine

ВОЗМОЖНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ДЕФИНИЦИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Possibilities of mathematical definition of unfavourable course of subarachnoid haemorrhage in the acute period

Резюме

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) связано с 30-дневной смертностью на уровне 50% и является одним из наиболее опасных для жизни цереброваскулярных заболеваний.

Цель исследования. Провести сравнение прогностической значимости и информативности некоторых клинических показателей с определением наиболее оптимальных и достоверных потенциальных факторов, в рамках разработки математического уравнения расчета персональной вероятности возникновения осложнений у пациентов с САК нетравматического генеза.

Материалы и методы исследования. В клиническом экспериментальном исследовании принимало участие 87 пациентов с САК, мужчин – 44, женщин – 43. В первые сутки после САК была госпитализирована половина пациентов – 46 (52,87%).

Результаты исследования. Построенная модель расчета вероятности возникновения таких событий, как вторичная ишемия и церебральный вазоспазм в течение следующих 14 дней свидетельствуют о корректности и адекватности построенной модели логистической регрессии.

Персональная вероятность возникновения осложнения рассчитывалась по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^z),$$

где p – %-ная вероятность возникновения осложнения САК; $z = -45,5 + 17,5 * \text{Copeptine} - 0,44 * Na + 0,06 * \text{Возраст} + 1,99 * \text{Бал (Hunt-Hess)}$.

Выводы. Прогностическая модель позво-

Abstract

Subarachnoid haemorrhage (SAH) is associated with a 30-day mortality rate of 50% and is one of the most life-threatening cerebrovascular diseases.

Objective. To evaluate the prognostic significance and informativeness of some clinical indicators, highlighting the most optimal and reliable potential factors in the development of a mathematical equation for calculating the personal probability of complications in patients with subarachnoid hemorrhage of atraumatic etiology.

Materials and methods. A clinical experimental study involved 87 patients with SAH, 44 were men, 43 – women. On the first day after SAH, half of the patients were hospitalized – 46 people (52,87%).

Results. The constructed model for calculating the probability of events such as secondary ischemia, hydrocephalus, or cerebral vasospasm over the next 14 days indicates the correctness and adequacy of the constructed model of logistic regression.

The personal probability of a complication is calculated by the formula:

$$p = 1 / (1 + e^z),$$

where p is the % probability of a complication of SAH; $z = -45,5 + 17,5 * \text{Copeptine} - 0,44 * Na + 0,06 * \text{Age} + 1,99 * \text{Ball (Hunt-Hess)}$.

Conclusions. The prognostic model allows us to consider that secondary ischemia and cerebral vasospasm are not only predictors of poor prognosis and potential factors for the formation of complications, but also are indicators for the correct determination of individual cumulative risk in SAH.

Keywords: notraumatic subarachnoid

ляет рассматривать вторичную ишемию и церебральный вазоспазм не только как предикторы неблагоприятного прогноза, но и как показатели для корректного определения индивидуального кумулятивного риска при САК.

Ключевые слова: нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, шкала C. S. Ogilvy, копепптин, SIADH синдром, гипонатриемия, прогноз, логистическая регрессия.

hemorrhage, C. S. Ogilvy, copeptin, SIADH syndrome, hyponatremia, prognosis, logistic regression.

ВВЕДЕНИЕ

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) является одним из наиболее опасных для жизни цереброваскулярных заболеваний [1]. В настоящее время, хотя САК и составляет только 5% инсультов, но данная патология связана с высокой смертностью. Традиционно, церебральный вазоспазм и отсроченная церебральная ишемия считались наиболее важными причинами плохих результатов после дебюта САК. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в диагностических методах, эндоваскулярном лечении. Накопленные данные показали, что раннее повреждение головного мозга, возможно, является основной причиной высокой инвалидности и смертности у пациентов с САК в течение 24–72 часов [2].

Копептин важен для определения прогноза заболевания, определения риска смертности и повышения шансов пациентов на выживание в угрожающих жизни условиях. Любой стрессовый фактор, активирующий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, вызывает увеличение концентраций аргинина-вазопрессина в плазме, также известного как антидиуретический гормон. Копептин высвобождается в эквивмолярном соотношении к аргинин-вазопрессину. Различные исследования показывают, что копепптин является независимым показателем в определении прогноза заболевания.

В нескольких проспективных исследованиях сообщалось, что повышенные уровни маркеров острого воспаления, таких как С-реактивный белок и количество лейкоцитов, связаны с повышенным риском смерти или инвалидности при САК. Изменения в количестве лейкоцитов в течение первых 72 часов после поступления предсказывали как краткосрочные так и долгосрочные ухудшения и функциональные результаты после кровоизлияния [3]. Раннее прогнозирование исхода у пациентов с САК имеет важное значение и биомаркеры могут позволить индивидуализировать лечение путем стратификации риска и предоставления дополнительной прогностической информации. В указанном выше исследовании авторы изу-

чали роль уровня С-реактивного белка, глиального фибриллярного кислого белка в сыворотке крови, тропонина, изменения количества лейкоцитов, S100B, уровней копепптина в качестве независимых предикторов неврологического исхода у пациентов с первичным внутримозговым кровоизлиянием.

Исследование показало, что уровни копепптина при госпитализации были выше у пациентов, которые умерли через 30 дней, нежели у выживших через 30 дней пациентов. Его уровни также были выше у пациентов с неблагоприятным клиническим исходом на 90 сутки после САК [4]. Повышение уровня копепптина в плазме является независимым прогностическим маркером 1-годовой смертности, 1-годичного неблагоприятного исхода и раннего неврологического ухудшения, а также связан с летальным исходом у пациентов с САК [5].

Таким образом, актуальность данной проблемы не вызывает сомнений, а необходимость дальнейшего совершенствования диагностических и терапевтических стратегий с разработкой новых методик прогнозирования риска ухудшения течения заболевания и смертности, обуславливает медико-социальную важность данного исследования.

СВЯЗЬ РАБОТЫ С НАУЧНЫМИ ПРОГРАММАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Работа является фрагментом НИР кафедры нервных болезней ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»: «Комплексная диагностика и алгоритмы прогнозирования течения субарахноидального кровоизлияния у больных разных возрастных групп», № гос. регистрации 0115U000657.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнение прогностической значимости и информативности некоторых клинических показателей с определением наиболее оптимальных и достоверных потенциальных

факторов в рамках разработки математического уравнения расчета персональной вероятности возникновения осложнений у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием нетравматического генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническом экспериментальном исследовании принимало участие 87 пациентов с САК, 38 пациентов (43,68%) имели изолированный вариант САК, 14 пациентов (16,09%) – субарахноидально-паренхиматозный, 29 пациентов (33,33%) – субарахноидально-желудочковый, 6 пациентов (6,9%) – субарахноидально-паренхиматозно-желудочковое кровоизлияние, общее количество смешанных кровоизлияний – 56,32%.

Большинство пациентов находилось в возрасте от 30 до 60 лет, количество больных в возрасте 40–60 лет было наибольшим, больные пожилого возраста (старше 60 лет) составили 20,7%. Средний возраст пациентов был 49,97 лет. Гендерная характеристика экспериментальной группы пациентов была следующая – мужчин – 44, женщин – 43.

После проведенного ангиографического обследования было подтверждено САК в результате разрыва митотчатой аневризмы (МА) у 63 пациентов (72,41%), у 5 из них произошло повторное кровоизлияние из МА. В 27,59% наличие аневризмы или артерио-венозной мальформации инструментально не подтвердилось в результате однократного ангиографического обследования. Таким образом, чаще всего верифицировались аневризмы передней мозговой артерии и передней соединительной артерии ПМА-ПСА – 25,29%, внутренней сонной артерии (14,94%) и средней мозговой артерии (22,99%), и реже – аневризмы вертебробазиллярного бассейна (2,30%).

По шкале Hunt & Hess 31 пациент (35,63%) соответствовали 1-й степени тяжести течения САК. Ко 2-й степени тяжести по шкале Hunt & Hess относилось 38 человек – 43,68%, 3-я степень тяжести диагностирована у 16 больных – 18,39%, тяжелое клиническое состояние 4-й степени тяжести выявлено у 2 больных – 2,30%. Крайне тяжелое состояние и 5-я степень тяжести с глубокой комой, децеребрационной ригидностью и терминальным состоянием не определялись.

Вероятность успешного результата течения САК на уровне 78–80% согласно обобщающей классификационной шкалы для оценки прогноза результата САК (С. S. Ogilvy et B. S. Carter) имели 76 больных с баллами от 0 до 2 (87,36%), 65–67% и 3 балла с менее успешным результатом продемонстрировали 10 больных (11,49%), 1 больной (1,15%) получил в результате обследования 25%, неблагоприятный исход и суммарные 4 балла.

Полное ангиографическое исследование

проводили на ангиографическом комплексе AXIOM Artis MP «Siemens», селективное исследование всех сосудистых бассейнов осуществляли через феморальный доступ по методике Сельдингера.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, серийный номер RGXR412D674002FWC7), «Microsoft Excel 2013». Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Также отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для численной оценки факторов риска был применен метод бинарной логит-регрессии, который позволяет рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. Вероятность наступления события для случая рассчитывалась по формуле: $1/(1+e^{-z})$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Построение уравнения модели вероятности возникновения события в течение следующих 14 дней было начальным шагом проведения логистической регрессии, конечной точкой было развитие вторичной ишемии, церебрального вазоспазма. Исходя из описанных выше данных, была проведена оценка зависимости дихотомической переменной – наличие или отсутствие кумулятивной конечной точки от независимых предикторов, в качестве которых рассматривали спектр показателей, которые могли потенциально влиять или ассоциироваться с высоким риском развития осложнений.

Полученные в результате данных расчетов оценки универсальных критериев коэффициентов модели и значение объединенных тестов ($\chi^2 = 66,972$, при уровне значимости $p < 0,001$) свидетельствуют о корректности и адекватности построенной модели логистической регрессии.

Полученная модель описывает более 75% всей дисперсии признака, так как качество приближения регрессионной модели достаточно для достоверного прогноза. Мерой функции сходства служит отрицательное значение удвоенного логарифма этой функции $-2 \log(2LL)$. Введение или удаление предиктора ведет к изменению этой функции, разница этих функций обозначается как χ^2 и в нашем случае является значимой.

Мерами определенности (псевдокоэффициенты детерминации, полученные на основе отношения функции правдоподобия моделей только с константой и со всеми коэффициентами) выступили показатели R2 Кокса и Снелла, Нейджелкерка, которые указывают на ту часть дисперсии, которую можно определить с помощью логисти-

ческой регрессии. Мера определенности по Коксу и Снеллу имеет тот недостаток, что значение, равное 1, является теоретически недостижимым, этот недостаток устранен благодаря модификации по методу Нейджелкерка. Наиболее адекватная модель была получена после 8 шага – критерий χ^2 составляет 66,97 ($p < 0,001$), коэффициент детерминации Нейджелкерка 78%, именно этот процент изменчивости переменной можно объяснить с помощью использованного предиктора.

Следующим шагом было построение уравнения и рассмотрение коэффициента регрессии. Наиболее информативными маркерами были копепптин, натрий сыворотки крови, возраст и суммарный балл по шкале Hunt-Hess при госпитализации.

Персональная вероятность возникновения осложнения рассчитывалась по формуле: $p = 1/(1+e^{-z})$, где p – %-ная вероятность возникновения осложнения САК; $z = -45,5 + 17,5 \times \text{Copeptide} - 0,44 \times \text{Na} + 0,06 \times \text{Возраст} + 1,99 \times \text{Бал (Hunt-Hess)}$.

Результаты свидетельствуют о достоверном значении некоторых регрессоров в априорной оценке риска конечной точки при САК (вторичная ишемия и церебральный вазоспазм), что позволяет рассматривать их не только как предикторы неблагоприятного прогноза и потенциальные факторы формирования осложнений, но и как показатели для корректного определения индивидуального кумулятивного риска при САК. Выявление таких патогенетических факторов, как нарушение метаболизма копепптина, гипонатриемия, признаки нарастающего васкулярного спазма, тяжесть состояния более III включительно по шкале Hunt-Hess и пожилой возраст является принципиальным моментом диагностики и ведения пациентов с САК.

Базисом для построения статистической модели явился комплексный математический анализ потенциальных факторов, детерминирующих течение заболевания, это способствует разработке эффективной системы прогнозирования вероятности развития соответствующих осложнений и позволяет рационально планировать тактику превентивной терапии на начальном этапе течения САК.

Классификационная матрица для оценки процента корректной классификации группы пациентов на основе полученной модели, показала, что чувствительность предложенного метода составила более 90% (достаточно высокий показатель).

В результате клинического применения полученной математической модели построения прогноза вероятности риска развития осложнений и клинического результата при САК в рамках апробации расчета персонализированной вероятности развития негативных событий, связанных с САК были получены достаточно корректные результаты, что свидетельствует о потенциаль-

ной возможности использования в клинической практике врача невролога и нейрохирурга данной модели. Внедрение этого прогностического комплекса в практику неврологических и сосудистых отделений позволит индивидуализировать подход к каждому пациенту с аневризматическим САК.

Данный алгоритм и модель прогностических критериев для количественной оценки риска возникновения осложнений и эффективности проведенной интенсивной терапии позволит своевременно подобрать патогенетически обусловленную индивидуальную стратегию лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование Zhu и соавт. из Чжэцзянского университета в Китае представляет особый интерес, поскольку они сообщают, что в популяции из 303 пациентов с САК нетравматического генеза уровни сывороточного копепптина коррелировали не только с плохими исходами и более высокой смертностью пациентов, но, что более важно, с вазоспазмом в течение подострого периода [6]. Растущее понимание патофизиологии САК стало причиной активного поиска сывороточных маркеров, которые могут предсказать результаты у этих пациентов. Поскольку наиболее важной, поддающейся лечению детерминантой плохого исхода после аневризматического САК является вазоспазм, некоторые исследователи пытались определить сывороточные маркеры, которые могут предсказать спазм сосудов в частности и плохой функциональный исход в целом. Сывороточные маркеры, прогнозирующие вазоспазм, однако, оказались «неуловимыми». Например, признание важной роли воспалительного повреждения после САК привело к исследованию прогностической ценности маркеров воспаления [7]. Juvela и соавт. из Хельсинкского университета в Финляндии, сообщили, что повышенные сывороточные уровни С-реактивного белка (маркер воспаления в острой фазе) предсказывают плохой исход через 3 месяца после САК, но не отсроченную церебральную ишемию или ишемический некроз [8]. В 2006 году Juvela & Siironen сообщили, что повышенные уровни D-димера в сыворотке свидетельствуют о плохом исходе через 3 месяца после САК, но, опять же, не об отсроченной церебральной ишемии [9]. В исследовании Zhu и его коллег повышенные уровни копепптина в сыворотке были предиктором вазоспазма, а также плохого исхода.

В состоянии стресса ось гипоталамус-гипофиз вырабатывает гормоны стресса, такие, как кортикотропин и нонапептид аргинин-вазоспрессин (AVP). Среди многих эффектов AVP – задержка воды в почках и повышение артериального давления, последнее из

которых опосредовано в основном вазоконстрикцией. Однако усилия по измерению сывороточных уровней AVP в клинических условиях были ограничены тем фактом, что они нестабильны при комнатной температуре и быстро выводятся из плазмы [10]. Пептид-предшественник 164 аминокислот AVP, пре-провазопрессин, расщепляется на три пептида: AVP, нейрофизин II и копептин [11]. Поскольку более крупный копептин вырабатывается в эквимолярном соотношении с AVP и его легче измерить в сыворотке, он может быть суррогатным маркером AVP. Повышенные уровни копептина коррелировали с плохими исходами при ишемическом инсульте, внутриваренхиматозном кровоизлиянии и травме головного мозга, а также при сепсисе, пневмонии и инфаркте миокарда.

Следующая группа авторов также изучала повышенные концентрации копептина в плазме, которые были ассоциированы с плохим прогнозом после САК [12]. Исследователи оценивали прогностическую значимость обнаружения копептина в плазме по сравнению с глиальным фибриллярным астроцитным белком, основным миелиновым белком, S100B, фосфорилированной субъединицей аксонных нейрофиламентов H, нейрон-специфической енолазой, и убиквитин-карбоксил-концевой гидролазой L1 в условиях САК.

Концентрации в плазме данных биомаркеров сильно коррелировали с оценками шкалы субарахноидального кровоизлияния согласно WFNS, а также были значительно выше у пациентов с симптоматическим спазмом сосудов головного мозга и с плохим исходом, нежели у пациентов с хорошим результатом. Прогностическая ценность для симптоматического спазма сосудов головного мозга и 6-месячного плохого исхода находилась в диапазоне баллов WFNS. Плазменная концентрация копептина, в отличие от плазменной концентрации других биомаркеров, статистически значимо влияла на прогностическую эффективность оценки WFNS.

Zhang и соавт. копептин был идентифицирован как биомаркер тяжести заболевания и связан с риском смертности при некоторых распространенных заболеваниях [13]. Это исследование стремилось определить связь меж-

ду уровнем циркулирующего копептина и риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Было проведено изучение литературных источников PubMed, Web of Science и Wanfang Medicine Database для поиска исследований, оценивающих связь между уровнем циркулирующего копептина и риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Объединенный коэффициент риска (HR) смертности был рассчитан и представлен с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Данные о 1332 случаях внутримозгового кровоизлияния были получены из 9 исследований. Мета-анализ показал, что у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием с плохим прогнозом уровни копептина были намного выше, чем у выживших (стандартизированная средняя разница = 1,68, 95% ДИ 1,26–2,11, $p < 0,00001$). Метаанализ 8 исследований с ЧСС показал, что высокий уровень циркулирующего копептина был связан с более высоким риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ЧСС = 2,42, 95% ДИ 1,6–3,65, $p < 0,0001$). Мета-анализ 6 исследований с откорректированным HR показал, что высокий уровень циркулирующего копептина был независимо связан с более высоким риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (HR = 1,67, 95% CI 1,26–2,22, $p = 0,0003$). Данное исследование показывает, что существует очевидная связь между уровнем циркулирующего копептина и смертностью у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Высокий уровень циркулирующего копептина независимо связан с более высоким риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием.

ВЫВОДЫ

Построенные алгоритм и модель прогностических критериев для количественной оценки риска возникновения осложнений и эффективности проведенной интенсивной терапии позволяют рассматривать вторичную ишемию и церебральный вазоспазм не только как предикторы неблагоприятного прогноза, но и как показатели для корректного определения индивидуального кумулятивного риска при САК, что позволит своевременно подобрать патогенетически обусловленную индивидуальную стратегию лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (3): 579–593. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.
2. Tang J, Hu Q, Chen Y, Liu F, Zheng Y, Tang J, Zhang J, Zhang JH. Neuroprotective role of an N-acetyl serotonin derivative via activation of tropomyosin-

related kinase receptor B after subarachnoid hemorrhage in a rat model. *Neurobiol Dis.* 2015; 78: 126–133. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.01.009.

3. Agnihotri S, Czap A, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2011; 8: 160. DOI: 10.1186/1742-2094-8-160.

4. Zweifel C, Katan M, Schuetz P et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2010; 10: 34. DOI: 10.1186/1471-2377-10-34.
5. Zhang X, Lu X-M, Huang L-F, Ye H. Copeptin is associated with one-year mortality and functional outcome in patients with acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Peptides.* 2012; 33 (2): 336–341. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.01.011.
6. Zhu XD, Chen JS, Zhou F, Liu QC, Chen G, Zhang JM. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2011; 15: R288. DOI: 10.1186/cc10575.
7. Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2010; 73: 22–41. DOI: 10.1016/j.surneu.2009.05.027.
8. Copeptin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Tamargo RJ. *Crit Care.* 2012; 16 (1): 103. DOI: 10.1186/cc10594.
9. Juvela S, Siironen J. D-Dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006; 37 (6): 1451–1456. DOI: 10.1161/01.STR.0000221710.55467.33.
10. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: w13101. DOI: 10.4414/smw.2010.13101.
11. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006; 52 (1): 112–119. DOI: 10.1373/clinchem.2005.060038.
12. Zheng YK, Dong XQ, Du Q et al. Comparison of plasma copeptin and multiple biomarkers for assessing prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Chim Acta.* 2017; 475: 64–69. DOI: 10.1016/j.cca.2017.10.009.
13. Zhang R, Liu J, Zhang Y. Association Between Circulating Copeptin Level and Mortality Risk in Patients with Intracerebral Hemorrhage: a Systemic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2017; 54 (1):169–174. DOI: 10.1007/s12035-015-9626-z.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(44\).2020.11](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(44).2020.11)

О. Я. Попадюк, С. М. Генук, Р. В. Куцик, В. М. Костюк

Вищий державний навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»
Івано-Франківськ, Україна

O. Y. Popadyuk, S. M. Genyk, R. V. Kuzyk, V. V. Kostyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University
Ivano-Frankivsk, Ukraine

ВПЛИВ НАНОВМІСНОЇ БІОДЕГРАДУЮЧОЇ ПОЛІМЕРНОЇ ПЛІВКИ НА ЗАГОЄННЯ РІЗАНИХ РАН ШКІРНИХ ПОКРИВІВ УСКЛАДНЕНИХ PSEUDOMONAS AUREGENOSA (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

The effect of nanoscale biodegradable polymer film
on the healing of cut wounds
of the skin of complicated *Pseudomonas aeruginosa*
(Experimental research)

Резюме

Мета дослідження. Вивчити вплив біодеградуєчої полімерної плівки насиченої нанооксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} на загоєння ризаних ран шкірних покривів ускладнених *Pseudomonas aeruginosa*.

Матеріали та методи. Дослідження проводились на 35 морських свинках виду «Мурчаки» у віварії Івано-Франківського національного медичного університету.

Модельовані ризані рани шкірних покривів інфікувалися *Pseudomonas aeruginosa*, та досліджували загоєння ран на 3, 7, 14 та 21 добу.

Тварини були розділені на три групи: група I (10 тварин) – рани велись без застосування плівок; група II (10 тварин) – застосовували покривельний матеріал для ран Curasorb Zn; група III (10 тварин) – застосовували біодеградуєчу полімерну плівку з фулереном C_{60} та нанооксидом цинку ($nZnO$ – розміром частинок 30 нм).

Вимірювали площу ран, мікробіологічно досліджували рановий вміст та патоморфологічно оцінювали тканини ран.

Результати. Площа ран у тварин II-ї групи до 3-ї доби збільшилась незначно на $8,9 \text{ мм}^2$, а у тварин III-ї групи зменшилась на $44,8 \text{ мм}^2$, що вказує на лікувальну дію та сорбційну здатність плівки уже з перших днів лікування. Плів-

Abstract

Introduction. Effect of the biodegradable polymer film saturated with zinc nanoxide and hydrated C_{60} fullerene on the healing of skin cut wounds complicated *Pseudomonas aeruginosa* are study.

Materials and methods. The studies were performed on 35 Guinea pigs in vivarium of Ivano-Frankivsk National Medical University.

The animals were divided into three groups: group I (10 animals) - the wounds were treated without the use of films; group II (10 animals) – the covering material for Curasorb Zn wounds was used; group III (10 animals) – the biodegradable polymer film with C_{60} fullerene and zinc nanoxide ($nZnO$ – particle size of 30 nm) was used.

The simulated skin cut wounds were infected with *Pseudomonas aeruginosa* and investigated wound healed at 3, 7, 14 and 21 days using a Curasorb Zn film and a biodegradable polymer film with C_{60} fullerene and zinc nanoxide. The area of the wounds was measured, the microbiological examination of the wound content and pathomorphological evaluation of the wound tissues.

Results. Wounds area in animals of group II to the 3-rd day increased slightly by $8,9 \text{ мм}^2$, and wounds area animals of group III decreased by $44,8 \text{ мм}^2$, indicating the therapeutic effect and sorption capacity of the film from the first days of treatment.

ки Curasorb Zn зменшила збудника бактерій на 3-тю добу на два порядки, а при застосуванні плівки з наноксидом зменшився рівень бактерій до непатогенного рівня на 3-ю добу. Рівень бактерій залишався високим у групі без застосування плівок (група I).

Висновок. Полімерна плівка насичена наноксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} володіє високою місцевою ранозагоюючою дією, протимікробною активністю, що дозволяє підвищити ефективність місцевого лікування гнійних ран та зменшити терміни їх загоєння.

Ключові слова: гнійна рана, полімерні плівки, місцеве лікування.

Curasorb Zn films reduced the bacterial pathogen by two orders and the nanooxide film reduced the bacterial level to non-pathogenic levels of magnitude by 3 orders of magnitude by day 3. The bacterial level remained high in the film-free group (group I).

Conclusion. The polymer film saturated with zinc nanooxide and hydrated C_{60} fullerene has a high local wound healing effect, antimicrobial activity, which improves the effectiveness of local treatment of purulent wounds and reduce the healing time.

Keywords: purulent wound, polymer films, local treatment.

ВСТУП

Лікування гнійних ран, незважаючи на багатовікову історію вивчення, залишається однією з найважливіших проблем хірургії, як у теоретичному так і практичному плані [1].

За останніми даними літератури післяопераційні ускладнення та гнійно-запальні процеси спостерігаються у 35–60% хворих, що збільшує показники післяопераційної летальності до 25% [2].

На ряду з опіковими пошкодженнями, торакоабдомінальними пораненнями з пошкодженням органів грудної порожнини, діафрагми та органів черевної порожнини, на сьогодні значної актуальності набула проблема вогнепальних пошкоджень тканин, як у наслідок прямої дії кулі так і осколкових уражень [3, 4, 5]. Вагоме значення у лікуванні вогнепальної рани має раннє хірургічне лікування та ліквідація і попередження розвитку інфекції. При відсутності хірургічної допомоги є висока ймовірність розвитку нагноєння, погіршення клінічного стану та негативний прогноз для подальшого перебігу репаративного процесу [6].

Найпоширеніша і неминуча перешкода загоєнню ран – це не встановлення інфекції. Хоча бактерії є загальною частиною неушкодженої шкірної мікробіоти та ран але відсутність даних до чутливості існуючих бактерій, утворення ними біоплівки може перешкоджати загоєнню ран. Через ці факти, незалежно від останніх успіхів у лікуванні ран, не визначення бактеріальних та грибкових інфекцій, як і раніше вважається одним з найбільш колективних і болючих станів [7].

Провідними збудниками більшості гнійних ран шкіри та м'яких тканин, які спричиняють некротичні процеси тканин і уповільнення репаративних процесів насамперед є грам-позитивні аероби *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes*), *Pseudomonas aeruginosa* та ентеробактерії [8].

У розпорядженні лікарів є великий спектр

різних методик лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. В процесі лікування слід використовувати ранові покриття, щоб відновити бар'єрну функцію шкіри, прискорити загоєння ран і зменшити ризик ранової інфекції. Ідеальний покривельний матеріал повинен мати аналогічні характеристики шкіри, такі як сприяння проліферації та міграції фібробластів, прискорення утворення епітеліальної тканини, зменшення утворення рубців і проявляти певні антибактеріальні та протизапальні ефекти [9, 10].

Ранові покриття повинні забезпечувати вологе середовище при поглинанні ранової рідини, а також підтримувати відповідну температуру тканин для поліпшення кровотоку до рани [11, 12]. Пов'язки повинні бути біосумісними та гіпоалергійними, напівпроникними для води та кисню, сприяти процесам оновлення тканин та не викликаючи імунних реакцій. Крім того, пов'язка не повинна створювати травм при видаленні, а також її ціна повинна бути економічно обґрунтована [13–15].

Можна зробити висновок, що через різноманітні особливості ран шкіри, включаючи стадії їх загоєння, не існує покриття, яке може бути застосовано за будь-яких обставин. Саме тому, для покращення місцевого лікування гнійних ран, нами розроблена нановмісна біодеградуюча полімерна основа, яка додатково насичена нанорозмірним оксидом цинку (30 нм) та гідратованим фулереном C_{60} [16].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вплив біодеградуючої полімерної плівки, насиченої наноксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} , на загоєння різаних ран шкірних покривів ускладнених *Pseudomonas aeruginosa*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводились на тваринах, а саме на 35 морських свинках виду «Мурчаки» в умо-

вах клініко-біологічної бази (віварій) Івано-Франківського національного медичного університету згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України і Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№1759-VI від 15.12.2009) та правилами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasburg, 18.03.1986).

Різани рани шкірних покривів ускладнені гнійноутворюючою флорою, а саме *Pseudomonas aeruginosa*, моделювались під загальним знеболенням. У міжлопатковій ділянці тваринам розсікали шкіру, розріз довжиною 50 мм, на дні рани розташовували серветку змочену розчином з *Pseudomonas aeruginosa* у концентрації $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл та ушивали рану. Через 3 доби з нагноєної рани видаляли серветки та хірургічним способом очищували рану від гнійно-некротичного вмісту. Далі, в залежності від розподілу тварин по групах проводили лікування та дослідження на 3, 7, 14 та 21 добу.

Тварини були розділені на три групи: група I (10 тварин) – рани велись без застосування плівок; група II (10 тварин) – застосовували покривельний матеріал для ран Curasorb Zn; група III (10 тварин) – застосовували біодеградуючу полімерну плівку з фулереном C_{60} та наноксидом цинку (nZnO – розміром частинок 30 nm).

Проводячи перев'язки здійснювали вимірювання площі ран, проводили мікробіологічні дослідження ранового вмісту та давали патоморфологічну оцінку загоєння ран.

Морфологічні дослідження виконували на базі кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, де препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином і аналізували їх на мікроскопі Carl ZEISS Axiostar plus (MicroImaging, Німеччина), обладнаному фотокамерою Canon G10 для отримання цифрових зображень, а мікробіологічне дослідження проводили у лабораторії кафедри мікробіології Івано-Франківського на-

ціонального медичного університету методом посіву на поживне середовище з таким підрахунком кількості колоній.

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.7.0.). Статистичну значимість порівнюваних показників з розподілом відмінним від нормального, що визначалося за критерієм згоди Колмогорова-Смирнова, встановлювали з використанням критерію серій Вальда-Вольфовица, при критичному рівні статистичної значущості $p = 0,05$. Аналізовані показники представлені як середнє та стандартне відхилення ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення загоєння різаних ран шкірних покривів, що були гнійними внаслідок інфікування синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*) продемонстрували надзвичайну складність протікання ранового процесу. У I-й групі, до 14-ї доби загинуло 10 тварин. Рани у тварин даної групи не загоювались та були присутні гнійні виділення, тварини поводили себе мляво, різко порушений апетит. Площа ран у тварин I-ї підгрупи мала тенденцію збільшуватись до 3-ї доби та становила $536,9 \pm 32,6$ мм², що на $32,3$ мм² більше ніж на початку лікування. Швидкість збільшення ран становила $10,8$ мм²/добу.

У тварин групи II, перевязки проходили згідно графіку, без особливостей, полімерні зразки сорбували на себе рановий вміст з поступовим очищенням дна рани. Макроскопічно набряк тканин та запальний краєвий вал навколо ран був виражений до 7-ї доби. Виділення з ран були помірні. Тварини були малорухомі у ранні терміни дослідження, але поступово підвищували активність з добрим апетитом.

Площа ран тварин II-ї групи до 3-ї доби збільшилась незначно на $8,9$ мм², а площа ран у тварин III-ї підгрупи зменшилась на $44,8$ мм², що вказує на лікувальну дію та сорбційну здатність плівки вже з перших днів лікування (табл. 1).

Таблиця 1

Показники площ нагноєних ран після інфікування *Pseudomonas aeruginosa*

Група	Безпосередньо після видалення інфікованих серветок та гнійно-некротичного вмісту з рани	Терміни спостереження, доба			
		3	7	14	21
Площа ранових поверхонь, мм ²					
I	$504,6 \pm 27,7$	$536,9 \pm 32,6$	$623,7 \pm 26,2$	Загинули	Загинули
II	$489,0 \pm 21,0$	$497,9 \pm 29,6$	$414,2 \pm 16,8$	$296,4 \pm 18,3$	$107,5 \pm 9,6$
III	$499,6 \pm 20,8$	$454,8 \pm 19,9$	$352,4 \pm 22,9$	$241,1 \pm 17,6$	$84,6 \pm 10,7$

До 7-ї доби площа ранової поверхні зменшувались у II-й групі на 16,8%, у III-й групі на 22,5% ($p < 0,05$). У термін спостереження

14 дів площа ран по відношенню до початкової площі становила 39,3% у II-й та 51,7% у III-й групах ($p < 0,05$).

Швидкість зменшення площі ран була 21,0 мм²/добу у III-й групі на 7-ю добу, що перевищує швидкість у II-й групі тварин у 2 рази та вже до 14-ї доби становила 15,9 мм²/добу, що було нижчим показником ніж у II-й групі. Ці дані вказують на високий ефект та відповідно потенціал досліджуваної плівки з наноксидом та фулереном у ранньому періоді лікування.

Представлені результати свідчать про ефективний вплив досліджуваних плівок на процес загоювання різаних ран шкірних покривів інфікованих синьогнійною паличкою. Загоєння ран було найефективніше у III-й групі, де застосовувалась плівка насичена наноксидом цинку та гідратованим фулереном C₆₀. Разом з тим, на 21 добу вільна площа ран тварин II та III підгруп не були до кінця покриті грануляціями, що

вказує на важкість інфекції та складність протікання ранового процесу.

На 3-тю добу після інфікування рівень кількості бактерій *Pseudomonas aeruginosa* у гнійному вмісті рани збільшився. Таке збільшення спостерігалось у підгрупі без специфічного лікування на 3 та 7-му добу, а вже до 14-ї доби тварин даної підгрупи загинули.

При застосуванні полімерної плівки Curasorb Zn спостерігалось зменшення рівня кількості бактерій на 3-тю добу на два порядки та ще на два порядки до 7-ї доби. При застосуванні досліджуваної плівки у тварин III групи було зафіксовано зменшення рівня кількості бактерій до непатогенного рівня вже на 3-ю добу. Рівень бактерій залишався високим у I групі та продовжував збільшуватись без специфічного лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень *Pseudomonas aeruginosa* у раневому вмісті гнійних ран

Група	Інфікування	Безпосередньо після видалення інфікованих серветок та гнійно-некротичного вмісту з рани	Терміни спостереження, доба			
			3	7	14	21
			Рівень мікробного забруднення, КОЕ/мл			
I	1,5 × 10 ⁸	4,9 ± 1,0 × 10 ⁸	5,6 ± 0,3 × 10 ⁸	3,3 ± 1,3 × 10 ⁹	Загинули	
II		5,6 ± 2,2 × 10 ⁸	3,1 ± 0,6 × 10 ⁶	2,5 ± 0,5 × 10 ⁴	Не висівалась	
III		4,5 ± 0,7 × 10 ⁸	3,0 ± 0,5 × 10 ⁵	1,9 ± 0,7 × 10 ²	Не висівалась	

Отримані результати патоморфологічного дослідження показали, що у тварин I групи на 3 та 7-му добу експерименту в ділянці оперативного втручання спостерігали масивні ділянки некрозу, крововиливи, набряк та дифузну запальну інфільтрацію м'яких тканин поліморфноядерними лейкоцитами та макрофагами. У II-й та III-й групах тварин на 3-тю добу експерименту спостерігали наявність некротичного детриту в дні рани, вогнищеву запальну інфільтрацію, переважно лімфоцитарну, дерми, підшкірної жирової клітковини та м'язової тканини з їх набряком та дрібними крововиливами. Найбільш яскраво виражені відмінності у загоєнні рани спостерігали між тваринами II-ї та III-ї груп на 7-му добу експерименту. Так, у всіх тварин II-ї групи відмічали масивні ділянки крововиливів та некрозу дерми (рис. 1, А), а у 8 тварин (80%) спостерігали наявність крупновогнищеві лімфоцитарної запальної інфільтрації підшкірної жирової клітковини та м'язової тканини з їх набряком (рис. 1, Б)

У тварин III-ї досліджуваної групи в цей термін відмічався набряк м'яких тканин та вогнищеву запальна реакція у вигляді інфільтрації лімфоцитами (рис. 2).

Одним з сучасних напрямків лікування гнійних ран в Україні та світі є місцеве застосування біодоступних покривельних матеріалів [17]. До таких матеріалів, що є найбільш перспективним

у застосуванні є полімерні матеріали з поступовою біодеградацією та безпечністю застосування.

Провівши аналіз літератури, щодо проблеми лікування ран було встановлено, що перспективними компонентами для створення біодеградуєчих полімерних матеріалів у вигляді плівок є: желатин, полівініловий спирт, крохмал, так як ці матеріали входять до складу багатьох лікарських засобів є біодоступними, володіють високою сорбційною та біодеградуєчою здатністю [18, 19].

Лікування інфекцій рани бактеріями, стійкими до багатьох ліків, є проблемою, зумовленою нездатністю звичайних антибіотиків знищувати такі інфекції [20].

Використання досягнень нанотехнологій у світі відкриває нові перспективи для оптимізації лікування ран. Наночастинки оксиду металів, такі як ZnO, MgO, CuO, CaO, AgO і TiO₂ вважаються перспективними у застосуванні взаємін звичайних застосовуваних протимікробних засобів, оскільки вони продемонстрували бактерицидну активність відносно великої кількості збудників, здатні зменшити побічні ефекти ліків і не викликати стійкість мікробів [21].

Саме тому нами розроблено та апробовано в експерименті новий біодеградуєчий полімер у вигляді плівки з наноксидом цинку та гідратованим фулереном C₆₀. Отримані результати продемонстрували можливість створення матеріалу для лікування гнійних ран, що може по-

ступово деградувати виділяючи діючу речовину, сорбувати рановий вміст, забезпечувати достатнє вологе середовище у рані для кращого її загоєння,

а застоосвані нами нанорозмірні оксиди забезпечують високу протимікробну дію та захищають рану від можливого повторного інфікування.

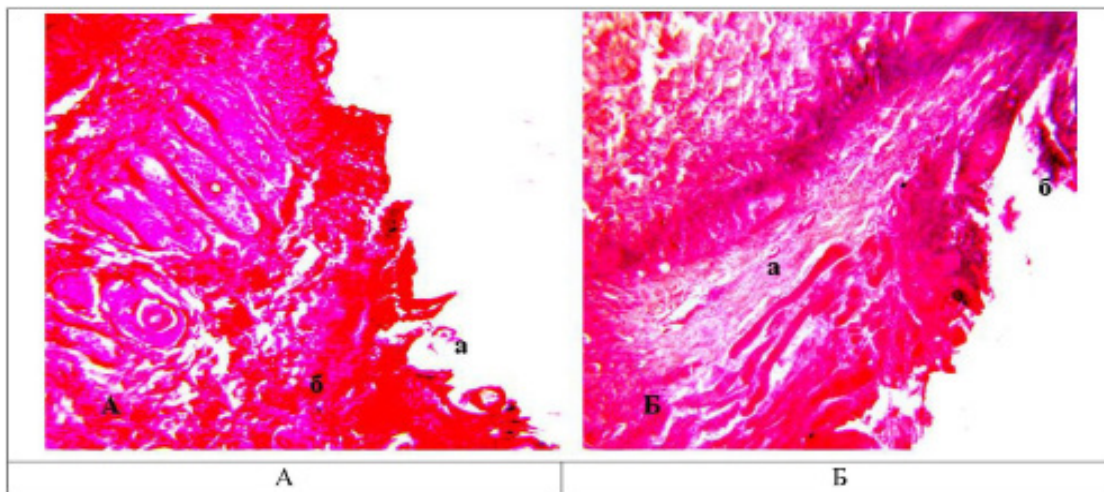


Рис. 1. II група тварин, 7-а доба експерименту. А. Ділянки крововиливів (а) та некрозу (б) в дермі. Б. набряк (а) та крупновогнищева запальна інфільтрація м'язової тканини (б). Збарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 10

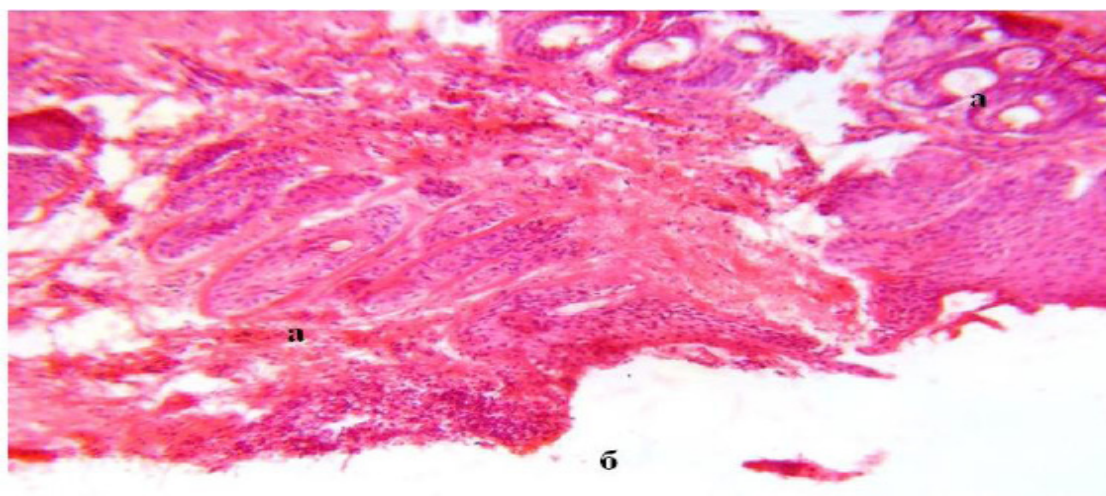


Рис. 2. III група тварин, 7-а доба експерименту. набряк (а) та вогнищева запальна інфільтрація (б) дерми. Зб.: ок. 10, об. 10

ВИСНОВКИ

1. Досліджувана біодеградуюча полімерна плівка насичена наноксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} є еластичною, займає форму рани, поступово деградує, виділяє діючу речовину, покращує загоєння гнійних ран у порівнянні з відомими засобами місцевого лікування ран ускладнених гнійно утворюючою флорою.

2. Застосування досліджуваної нами полі-

мерної плівки насиченої наноксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} має високу місцеву протимікробну активність, що дозволяє підвищити ефективність лікування гнійних ран різного генезу та зменшити терміни їх загоєння.

3. Запропонована нановмісна біодеградуюча полімерна плівка є сучасним перспективним засобом місцевого лікування гнійних ран та потребує подальшого експериментального дослідження з подальшим впровадженням у практичну хірургію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Privolnev VV, Pashalova YS, Rodin AV et al. Local treatment of wounds and wound infections according to the results of an anonymous survey of Russian surgeon wounds and wound infections. Zhurnal im. prof. V. M.

Kostyuchenka. 2016; 3 (1): 19–24.

2. Tanaka K. Lipid-Colloid. Dressing Shows Improved Reepithelialization, Pain Relief, and Corneal Barrier Function in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing. International

- Journal of Lower Extremity Wounds. 2014; 13 (3): 220–225. DOI: 10.1177/1534734614541544.
3. Lutsevich OE. A modern view of the pathophysiology and treatment of purulent wounds. *Hirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova*. 2011; 5: 72–78.
 4. Vons BV, Chubka MB, Groshoviy TA. The problem of treatment of burn injuries and characteristics of medicines for local treatment of burns. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2018; 26 (1): 119–125.
 5. Abakumov MM. Surgery for combined injuries of the chest and abdomen: 30 years of experience. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2010; 87 (1): 17–23.
 6. Berizka NI, Vlasenko VH, Lytovchenko VA, Mamedov TM. Gunshot wounds. Treatment at the stages of medical evacuation. *Kharkiv, KhNMU*, 2015.
 7. World Health Organization. Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. Available online: <https://tinyurl.com/kmva5da> (accessed on 26 May 2018).
 8. Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: A critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (2): S69–78. DOI: 10.1093/cid/civ528.
 9. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M et al. Magnesium supplementation and the effects on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 181 (2): 207–215. DOI: 10.1007/s12011-017-1056-5.
 10. Schmidt R, Knappe D, Wende E et al. In vivo Efficacy and Pharmacokinetics of Optimized Apidaecin Analogs. *Frontiers in Chemistry*. Original research published. 2017; 2 (5): 1–13. DOI: 10.3389/fchem.2017.00015.
 11. Athanassiou A, Saladini B, Dalena F et al. Spanish Broom (*Spartium junceum* L.) fibers impregnated with vancomycin-loaded chitosan nanoparticles as new antibacterial wound dressing: Preparation, characterization and antibacterial activity. *Eur J Pharm. Sci*. 2017; 99: 105–112.
 12. Ousey K, Cutting K, Rogers A. A, Rippon M. The importance of hydration in wound healing: Reinvigorating the clinical perspective. *J Wound Care*. 2016; 25 (3): 122–130. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.3.122.
 13. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings – A review. *Biomedicine* 2015; 5 (4): 22. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9.
 14. Qiu Y, Qiu L, Cui J, Wei Q. Bacterial cellulose and bacterial cellulose-vaccarin membranes for wound healing. *Mater Sci Eng. C* 2016; 59: 303–309. DOI: 10.1016/j.msec.2015.10.016.
 15. Fan L, Yang H, Yang, J. et al. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. *Carbohydr Polym*. 2016; 146: 427–434. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002.
 16. Popadyuk OY, Melnyk MV, Melnyk DO. Biodegradable polymer base «Biodep». Patent for utility model. UA 112145. 2016. Bul. № 23.
 17. Shaprynskyi VO, Skalskyi SS, Palamarchuk SV et al. Modern approaches to the treatment of purulent wounds. *Nevyrisheni problemy shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*. 2015; 3: 70–73.
 18. Tsujimoto H, Tanzawa A, Matoba M et al. The anti-adhesive effect of thermally cross-linked gelatin film and its influence on the intestinal anastomosis in canine models. *J Biomed Mater Res. Part B: Appl Biomater*. 2013; 101 (1): 99–109. DOI: 10.1002/jbm.b.32821.
 19. Ananev VN, Furin VA, Larionov LP et al. The use of gelatin-based drugs. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina*. 2009; 4: 621–622.
 20. Yang Y, Qin Z, Zeng W et al. Toxicity assessment of nanoparticles in various systems and organs. *Nanotechnol Rev*. 2017; 6 (3): 279–289. DOI: <https://doi.org/10.1515/ntrev-2016-0047>.
 21. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. 2009; 27 (1): 76–83. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2008.09.002.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.12](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.12)

М. Ю. Антоненко, Л. Л. Решетник, Н. А. Зелінська, Т. С. Брюзгіна

Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
Київ, Україна

M. Y. Antonenko, L. L. Reshetnyk, N. A. Zelinskaya, T. S. Bryuzgina

Postgraduate Education Institute of Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

АНТИОКСИДАНТНИЙ СТРЕС ЯК ІНДИКАТИВНИЙ МАРКЕР ДІАГНОСТИКИ І ВЕКТОРА ВЕРИФІКАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ПРИ НЕРВОВІЙ АНОРЕКСІЇ

Antioxidant stress as an indicative marker
of diagnosis and vector verification of treatment
of generalized parodontitis with anorexia nervosa

Резюме

Мета дослідження. Вивчити баланс жирнокислотного спектру ліпідів ротової рідини як маркера оксидантно-антиоксидантного стресу у хворих з генералізованим пародонтитом при нервовій анорексії.

Матеріали та методи. Вивчення метаболічних порушень жирних кислот ротової рідини було проведено у 28 хворих на ГП, початкового-II ступеню, хронічного перебігу, асоційованого з нервовою анорексією, (середній вік $26 \pm 3,8$) – основна група (О). Група порівняння (П) включала 23 хворих на ГП, початкового-II ступеню, хронічного перебігу, які не мали порушень харчової поведінки. Контрольну групу склали 25 здорових осіб аналогічної вікової категорії. Як об'єкт дослідження використовували ротову рідину пацієнтів. У спектрі жирних кислот (ЖК) ліпідів ротової рідини було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: із них міристинова $C_{14:0}$, пентодеканова $C_{15:0}$, пальмітинова $C_{16:0}$, маргарінова $C_{17:0}$, стеаринова $C_{18:0}$, олеїнова $C_{18:1}$, лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали долі кислот у відсотках.

Результати та обговорення. Вміст жирних кислот ротової рідини хворих основної групи достовірно відрізняється від контрольних по-

Abstract

Purpose of the study. To study the balance of fatty acid spectrum of oral lipids as a marker of oxidant-antioxidant stress in patients with generalized parodontitis with anorexia nervosa.

Materials and methods. The study metabolic disorders of fatty acids oral fluid was conducted in 28 patients with GP, primary-I, I-II degree, chronic course associated with anorexia nervosa, (average age $26 \pm 3,8$) – the main group (M). The comparison group (C) included 23 patients with GP, primary-I, I-II degree, chronic course with no eating disorders. The control group consisted of 25 healthy individuals of the same age category. Patients' oral fluid was used as the object of study. In the spectrum of fatty acids of lipids of the oral fluid, the 9 most informative fatty acids were identified: myristic $C_{14:0}$, pentodecane $C_{15:0}$, palmitic $C_{16:0}$, margarine $C_{17:0}$, stearic $C_{18:0}$, oleic $C_{18:1}$, linoleum $C_{18:2}$, linolen $C_{18:3}$, arachidone $C_{20:4}$. Quantification of the spectrum of lipid fatty acids was performed by the method of normalization of planes and determined the proportion of acids in percents.

Results. The fatty acid content of the oral fluid of patients in the main group was significantly different from the control parameters. 12% in patients with anorexia nervosa significantly increased the amount of saturated fatty acids by increasing the content of palmitic acid ($C_{16:0}$) and

казників. На 12% у хворих на нервову анорексію достовірно підвищена сума насичених жирних кислот за рахунок збільшення вмісту пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$) і зниження стеаринової ЖК ($C_{18:0}$) у 2 рази порівняно з контролем.

Встановлено, що сума ненасичених ЖК зменшена в 2 рази за рахунок поліненасичених ЖК (ПНЖК), а рівень ПНЖК достовірно знижений у 2 рази при порівнянні з контролем за рахунок зниження у 3 рази лінолевої ЖК ($C_{18:2}$), ліноленової ЖК ($C_{18:3}$) у 2 рази та недостовірного збільшення арахідонової ЖК ($C_{20:4}$) при порівнянні з контролем, що на наш погляд, відображає порушення окисно-антиоксидантного балансу і є маркером стресу як індикативного показника ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ГП при НА.

У хворих з генералізованим пародонтитом початкового-I, I-II ступеню, хронічного перебігу при нервовій анорексії в ротовій рідині має місце достовірне порушення ліпідного метаболізму – збільшення вмісту пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$) та зниження вмісту лінолевої ЖК ($C_{18:2}$).

Висновки. Виявлені особливості перебігу ГП у хворих на нервову анорексію вказують на необхідність додаткових лікувально-профілактичних заходів у вказаній групі пацієнтів. Порушення жирнокислотного спектру ротової рідини у цих пацієнтів зумовлюють необхідність включення до традиційної схеми лікування ГП засобів, спрямованих на корекцію процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту, що підвищують ефективність лікувально-профілактичних впливів.

Ключові слова: генералізований пародонтит, нервова анорексія, жирні кислоти, ротова рідина, окисно-антиоксидантний стрес.

reducing stearic acid ($C_{18:0}$) by 2 times compared with control.

It was established that the sum of unsaturated fatty acids was reduced by 2 times due to polyunsaturated fatty acids, and this level was significantly reduced by 2 times in comparison with control group due to 3 times reduction of linoleum fatty acid ($C_{18:2}$), linolenic fatty acid ($C_{18:3}$) 2-fold and unreliable increase in arachidone fatty acid ($C_{20:4}$), in comparison with the control, which in our opinion, reflects disturbance of the oxidant-antioxidant balance and is a marker of stress as an indicator of endogenous intoxication in patients with GP and anorexia nervosa.

In patients with generalized parodontitis of primary-I, I-II degree, chronic course of anorexia nervosa in the oral fluid there was a significant violation of lipid metabolism – increase in the content of palmitic fatty acid ($C_{16:0}$) and decrease in the content of linoleic fatty acid ($C_{18:2}$).

Conclusions. The revealed features of the course of GP in patients with anorexia nervosa indicate the need for additional treatment and prophylactic measures in this group of patients. Disorders of the fatty acid spectrum of the oral fluid in these patients were necessitate the inclusion in the traditional scheme of treatment of GP aimed at correcting the processes of antioxidant protection, which increase the effectiveness of therapeutic and prophylactic effects.

Keywords: generalized parodontitis, anorexia nervosa, fatty acids, oral fluid, oxidative-antioxidant stress.

ВСТУП

Генералізовані захворювання пародонту (ГЗП), включаючи генералізований пародонтит (ГП), посідають одне із провідних місць у структурі хвороб людини, поступаючись лише серцево-судинним і неопластичним процесам. За даними ВООЗ, поширеність ГП становить 80–95% [1]. В останні роки відзначена стійка тенденція до зникнення гендерних, географічних і територіальних переваг при цих хворобах. Звертає на себе увагу помітне «омолодження» ГП. Ці обставини викликають серйозну заклопотаність як лікарських так і державних наукових інституцій.

Відсутність чітких уявлень про причинно-наслідкові зв'язки розвитку ГП значно ускладнює проведення ефективної профілактики та адекватного лікування цих захворювань, уповільнює отримання стійкої ремісії патологічного процесу, ускладнює вибір адекватної й обґрунтованої фармакотерапії та інших складових комплексного лікування ГП [2].

Актуальність проблеми захворювання тка-

нин пародонта зумовлена значною поширеністю, яка виникає в різних ланках гомеостазу організму людини. Серед яких, особливу увагу звертають на хвороби ендокринної, серцево-судинної, нервової системи, патологію шлунково-кишкового тракту та опорно-рухового апарату, вбачаючи спільні реперні точки для ГП і цих захворювань. Ця обставина дозволила декларувати концепцію щодо коморбідності, асоціації та афілійованості ряду соматичних захворювань і ГП, зокрема нервовій анорексії [3–7].

Нервова анорексія – психічне захворювання, що проявляється у втраті почуття голоду, відсутністю апетиту при наявності фізіологічної потреби в харчуванні, викликаючи не тільки стійку соціально-трудова дезадаптацію, а і утворюючи безпосередню загрозу життю хворого [8–10]. У загальній популяції, за даними ВООЗ, показник НА коливається від 0,37 до 1,0 на 100 000 населення, з частотою 0,9–4,3% у жінок і 0,3% у чоловіків і має тенденцію до збільшення [11–13].

Відмічено, що при НА спостерігаються змі-

ни у функціонуванні судинної, нервової та ендокринної систем, відмічаються порушення загального гомеостазу, в якому важливе місце посідає метаболізм жирних кислот як ключових показників оксидантно-антиоксидантного стресу. В літературі відсутні дані щодо змін гомеостазу середовища ротової порожнини, як ранніх вірогідних преморбідних маніфестних діагностичних та лікувальних особливостей ГП на тлі нервової анорексії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити баланс жирнокислотного спектру ліпідів ротової рідини як маркера оксидантно-антиоксидантного стресу у хворих з генералізованим пародонтитом при нервовій анорексії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За інформованою згодою, було проведено вивчення метаболічних порушень жирних кислот ротової рідини у 28 хворих на ГП, початкового-II ступеню, хронічного перебігу, асоційованого з нервовою анорексією, (середній вік $26 \pm 3,8$) – основна група (О). Група порівняння (П) включала 23 хворих на ГП, початкового-II ступеню, хронічного перебігу, які не мали порушень харчової поведінки. Контрольну групу склали 25 здорових осіб аналогічної вікової категорії і у всіх досліджених виявлені ліпідні порушення.

Всі пацієнти з НА перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в психоневрологічному відділенні Київської клінічної лікарні на ЗТ № 1 Філії ЦОЗ ПАТ «Укрзалізниця» (зав. відділення – О. В. Москаленко). Зауважимо, у всіх пацієнтів була діагностовано НА, обмежувальної форми. В жодному випадку не виявлена НА, очисної форми.

Як об'єкт дослідження використовували ротову рідину пацієнтів. Забір проби ротової рідини проводили натщесерце в ранні години у кількості 5 мл після попередньої антисептичної обробки ротової порожнини, рідину поміщали у пробірку об'ємом 10 мл з притертим корком. Після цього проводили газохроматографічний аналіз жирнокислотного складу ліпідів на газовому хроматографі «Цвет-500» в ізотермічному режимі з полум'яно-іонізаційним детектором при таких умовах: для визначення спектру жирних кислот ліпідів використовували скляну колонку (розміром 2,0 м × 0,3 см), яка заповнена фазою 10% ПЕГС на хроматоні N-AW-HMDS (зерніння 0,125–0,160 мм), температура колонки 185°C, температура випарювача 240°C, розходження азоту і водню 35 мл/хв, повітря – 300 мл/хв, швидкість діаграмної стрічки 10-9А, тривалість аналізу 20 хвилин. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали долі кислот

у відсотках. Було отримано заявку на корисну модель U 201911847 «Спосіб діагностики генералізованого пародонтиту у хворих на нервову анорексію» від 12.12. 2019.

У спектрі жирних кислот (ЖК) ліпідів ротової рідини було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: із них міристинова $C_{14:0}$, пентодеканова $C_{15:0}$, пальмітинова $C_{16:0}$, маргарінова $C_{17:0}$, стеаринова $C_{18:0}$, що складають суму насичених жирних кислот (НЖК), а також олеїнова $C_{18:1}$, лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$, що складають групу ненасичених жирних кислот (ННЖК). Лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$ ЖК входять в суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного (М) і стандартної похибки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Дані обробляли за допомогою U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні з використанням програми Statistica 6.0. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати балансу жирнокислотного складу ліпідів ротової рідини (%) у хворих на генералізований пародонтит при нервовій анорексії наведені в таблиці 1.

Як бачимо з таблиці, вміст жирних кислот ротової рідини хворих основної групи відрізнявся від показників в контрольній. Так, на 12% у хворих на нервову анорексію підвищена сума насичених жирних кислот за рахунок збільшення вмісту пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$) і зниження стеаринової ЖК ($C_{18:0}$) у 2 рази, порівняно з контролем.

Встановлено, що сума ненасичених ЖК зменшена в 2 рази за рахунок поліненасичених ЖК (ПНЖК), а рівень ПНЖК знижений у 2 рази, при порівнянні з контролем, за рахунок зниження у 3 рази лінолевої ЖК ($C_{18:2}$), ліноленової ЖК ($C_{18:3}$) у 2 рази та недостовірного збільшення арахідонової ЖК ($C_{20:4}$), при порівнянні з контролем, що на наш погляд, відображає порушення окисно-антиоксидантного балансу і є маркером стресу як індикативного показника ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ГП при НА.

Враховуючи, що лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$ ЖК є поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК), визначаються як незамінні, і потрапляють тільки з продуктами харчування, тобто в організмі людини не синтезуються, і є маркером поліненасиченого окислення ліпідів (ПОЛ) ми вважали необхідним проаналізувати зміни жирнокислотної формули ліпідів ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит, початкового-I, I-II ступеню,

хронічного перебігу при нервовій анорексії саме цих показників. Так, характеристика поліненасиченого окислення ліпідів у пацієнтів з генера-

лізованим пародонтитом початкового-I, I-II ступеню, хронічного перебігу при нервовій анорексії та контрольними показниками наведена на рисунку 1.

Таблиця 1

Баланс жирнокислотного складу ліпідів ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит початкового-I, I-II ступеню, хронічного перебігу при нервовій анорексії

Назва ЖК	Хворі (ГП+НА) n = 28 (%)	Хворі (ГП без НА) n = 23 (%)	Контроль n = 25 (%)
C 14:0	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,3
C 15:0	1,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	
C 16:0	64,1 ± 1,5*	37,6 ± 1,9*	34,0 ± 1,5
C 17:0	1,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	
C 18:0	5,6 ± 0,5*	10,8 ± 2,1	12,7 ± 0,4
C 18:1	13,5 ± 1,0*	19,7 ± 1,8*	25,4 ± 0,7
C 18:2	3,6 ± 0,5*	11,1 ± 1,8*	17,9 ± 1,0
C 18:3	2,1 ± 0,3*	3,2 ± 0,2*	5,0 ± 0,5
C 20:4	5,6 ± 0,5	6,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5
Σ _{НАС}	75,1 ± 1,6*	51,6 ± 1,8*	47,9 ± 1,2
Σ _{НЕН}	24,8 ± 1,6*	40,5 ± 1,4*	52,1 ± 1,2
Σ _{ПНЖК}	11,3 ± 1,5	20,8 ± 1,5	26,7 ± 1,0

Примітка: *p < 0,05 при порівнянні з контролем

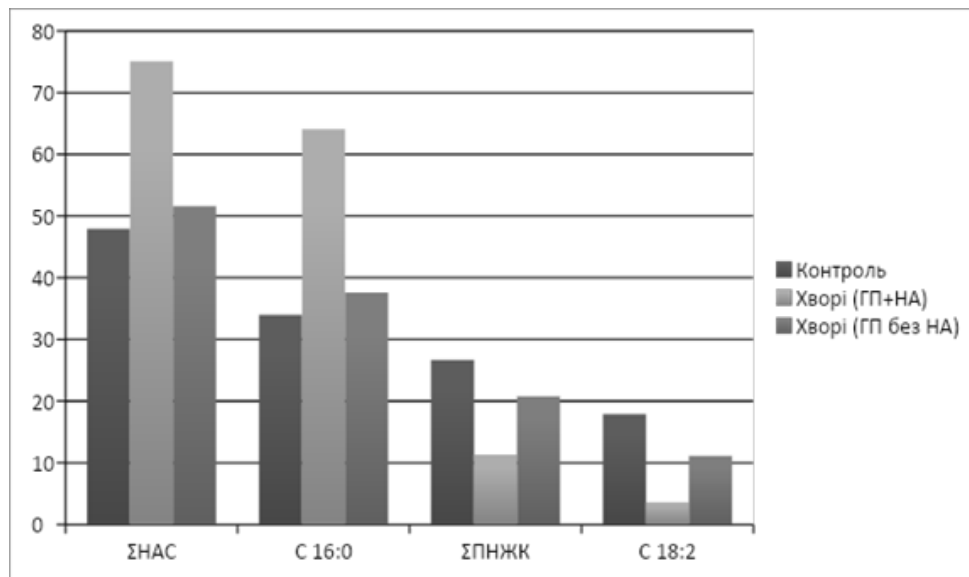


Рис. 1. Характеристика поліненасиченого окислення ліпідів у пацієнтів з генералізованим пародонтитом початкового-I, I-II ступеню, хронічного перебігу при нервовій анорексії та контрольними показниками

З рисунку видно, що у хворих генералізованим пародонтитом початкового-I, I-II ступеню, хронічного перебігу при нервовій анорексії в ротовій рідині має місце достовірне порушення ліпідного метаболізму – збільшення вмісту пальмітинової ЖК (C_{16:0}) та зниження вмісту лінолевої ЖК (C_{18:2}).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено порушення балансу між всіма складовими жирних кислот (C_{14:0}, C_{15:0},

C_{16:0}, C_{17:0}, C_{18:0}, C_{18:1}, C_{18:2}, C_{18:3}, C_{20:4}) у пацієнтів з генералізованим пародонтитом, початкового-I, I-II ступеню, хронічного перебігу при нервовій анорексії.

2. Визначені порушення ліпідного метаболізму є одним із патогенетичних факторів ГП у хворих при нервовій анорексії.

3. Припускаємо, що зміна ліпідної рівноваги може бути індикативним показником на етапі преморбідного стану пацієнтів з генералізованим пародонтитом, початкового-I, I-II ступеню,

хронічного перебігу при нервовій анорексії.

4. Зростання насиченості ліпідного комплексу і зниження ненасиченості за рахунок ПНЖК може свідчити про наявність процесу ліпідної пероксидації (ПОЛ) і порушення ліпідного метаболізму ротової рідини, що може сприяти розвитку генералізованого пародонту.

5. Виявлена зміна жирнокислотного складу ліпідів ротової рідини у всіх хворих на генералізований пародонтит, початкового-I, I-II ступеню, хронічного перебігу при нервовій анорексії є ознакою вираженого оксидантного стресу, що потребує обов'язкового включення в комплексну схему терапевтичного лікування препаратів окси-

дантно-антиоксидантної дії (вітаміни А, Е, D).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Зміни жирнокислотного спектру ротової рідини у пацієнтів з ГП, початковим-I, I-II ступенем, хронічного перебігу при нервовій анорексії свідчать про можливість та актуальність аналізу ротової рідини як біологічного матеріалу з метою діагностики стану процесів ПОЛ та оксидантно-антиоксидантного стресу. Тим самим підтверджується універсальність і значення дослідження ротової рідини у даній категорії пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Essays on practical periodontology (ed. prof. M. Y. Antonenko). Dovidnik likariya Stomatologa 2-ge vydannya. K: TOV Biblioteka. Zdrovyya Ukraini. 2017; 348.
2. Pavlenko OI, Antonenko MYu, Sidelnikov PV. Planning of therapeutic and prophylactic care for patients with generalized periodontitis based on risk assessment periodontal lesions. *Sovremennaya stomatologiya*. 2009; 1: 56–60.
3. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Konrad K. Aetiology of anorexia nervosa: from a «psychosomatic family model» to a neuropsychiatric disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011; 261 Suppl 2: S177–181. DOI: 10.1007/s00406-011-0246-y.
4. Phillipou A, Castle DJ, Abel LA, Gurvich C, Rossell SL. An overlooked brain region in the aetiology of anorexia nervosa: the importance of behaviourally driven neuroimaging analysis. *J Exp Neurosci*. 2018; 12: 1179069518820068. DOI: 10.1177/1179069518820068.
5. Marcos A. Eating disorders: a situation of malnutrition with peculiar changes in the immune system. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54 Suppl 1: S61–64. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600987.
6. Nova E, Samartín S, Gómez S, Morandé G, Marcos A. The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 Suppl 3: S34–37. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601482.
7. Weigel A, Löwe B, Kohlmann S. Severity of somatic symptoms in outpatients with anorexia and bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*. 2019; 27 (2): 195–204. DOI: 10.1002/erv.2643.
8. Stheneur C, Ali A, Tric L, Curt F, Hubert T, Godart N. Impact of somatic severity on long-term mortality in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2017; 22 (2): 285–289. DOI: 10.1007/s40519-016-0346-9.
9. Erdur L, Kallenbach-Dermutz B, Lehmann V et al. Somatic comorbidity in anorexia nervosa: First results of a 21-year follow-up study on female inpatients. *Biopsychosoc Med*. 2012; 6 (1): 4. DOI: 10.1186/1751-0759-6-4.
10. Giusti V, Gebhard S. Anorexia: somatic assessment and management. *Rev Med Suisse*. 2011; 7 (288): 711–715.
11. Lourenço M, Azevedo Á, Brandão I, Gomes PS. Orofacial manifestations in outpatients with anorexia nervosa and bulimia nervosa focusing on the vomiting behavior. *Clin Oral Investig*. 2018; 22 (5): 1915–1922. DOI: 10.1007/s00784-017-2284-y.
12. Gueguen J, Godart N, Chambry J et al. Severe anorexia nervosa in men: comparison with severe AN in women and analysis of mortality. *Int J Eat Disord*. 2012; 45 (4): 537–545. DOI: 10.1002/eat.20987.
13. Zaina F, Pesenti F, Persani L et al. Prevalence of idiopathic scoliosis in anorexia nervosa patients: results from a cross-sectional study. *Eur Spine J*. 2018; 27 (2): 293–297. DOI: 10.1007/s00586-017-5181-9.

Стаття надійшла до редакції 30.01.2020

Коментар рецензента

Тема лікування захворювань пародонту у пацієнтів з коморбідною патологією є актуальною. Дослідження ротової рідини є перспективним сучасним напрямом, методики

дослідження також відповідають поставленій меті. Зміни швидкості і інтенсивності перекисного окислення ліпідів є неспецифічною реакцією при різних патологічних станах. Але здивувало

вживання виразу «поліненасиченого окислення ліпідів (ПОЛ)», ще й з вказівкою традиційного скорочення ПОЛ, яке традиційно розшифровується саме як «перекисне окислення ліпідів». З точки зору біохімії процес окислення не може бути насиченим чи ненасиченим.

З опису в статті не зовсім зрозуміло, чи виявлені порушення складу ліпідів у пацієнтів групи контролю: «Контрольну групу склали 25 здорових осіб аналогічної вікової категорії і у всіх досліджених виявлені ліпідні порушення». Якщо так, то на які показники орієнтувалися

дослідники. І, зважаючи, на вік пацієнтів і розповсюдженість захворювань серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту (у дослідженні не вказана наявність чи відсутність такої патології, як критерій виключення з дослідження), яка доля впливу цієї патології на зсув у спектрі ліпідограми?).

Існуючі стилістичні помилки значно ускладнюють сприйняття сенсової компоненти тексту. Внаслідок цього склалося враження, що зроблений автопереклад російськомовного або англійськомовного тексту без корекції.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.13](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.13)

С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, Л. В. Василевська, М. М. Софілканич

*Інститут сепсису державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна*

S. D. Shapoval, I. L. Savon, L. V. Vasylevska, M. M. Sofilkanych

*Sepsis Institute of State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ПРЕСЕПСИН – НОВИЙ ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ МАРКЕР СЕПСИСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Presepsin is a novel highly effective sepsis marker (Review)

Резюме

В огляді представлені і аналізуються найбільш ефективні маркери септичного процесу, такі як прокальцитонін, С-реактивний білок та цитокіни, порівняно з новим маркером – пре-сепсином (ПСП).

При ініціації сепсису ПСП підвищується через 30–60 хвилин після початку системної інфекції. Рівні ПСП при надходженні до стаціонару прогнозують ризик сприятливих та несприятливих наслідків, чого інші маркери, що застосовуються для діагностики сепсису не мають.

Abstract

In this review the most effective markers of septic process like Procalcitonin, C-reactive protein, and cytokines compared to the new marker – Presepsin (PSP) are analyzed.

At sepsis initiation, PSP increases 30 to 60 minutes after the onset of systemic infection. PSP levels at admission to the hospital predict the risk of adverse and adverse effects that other markers used for the diagnosis of sepsis do not have.

Щороку в світі реєструється 18–20 мільйонів випадків сепсису, 30% з них закінчуються летальним наслідком. Надії, що з розвитком санітарно-гігієнічних заходів динаміка сепсису піде вниз, виявились марними. Тільки в США з 1979 по 2000 роки серед 750 млн. випадків госпіталізації, зареєстровано 10 319 418 випадків сепсису. Щорічний приріст частоти сепсису – 8,7, а 50% смертей в американських відділеннях інтенсивної терапії відбуваються саме через сепсис. Одна з основних причин цієї гнітючої картини – труднощі своєчасної та точної постановки діагнозу сепсису [1, 2].

У 2005 році у крові септичних пацієнтів була виявлена раніше невідома форма sCD14. Було показано, що при бактеріальній інфекції в складі комплексу sCD14-ЛПС-ОСБ під дією циркулюючої протеази, від sCD14 відокремлюється пептидний фрагмент. У результаті утворюється укорочена форма sCD14 з 64 амінокислотних

залишків, спочатку названа субтипом sCD14 (subtype sCD14-ST) і потім перейменована в пре-сепсин [3, 4].

Пресепсин (ПСП – CD14) це мембранний білок макрофагів, концентрація якого в крові швидко зростає при розвитку сепсису. CD14 є рецептором, який «розпізнає» сигнал про наявність інфікуючих бактерій, включає систему неспецифічного імунітету і пов'язаний з нею запальний процес. mCD14 – мембранний глікопротеїн (m – membrane) з молекулярною масою 55 КДА. У нормі mCD14 експресується на поверхні моноцитів/макрофагів, нейтрофілів, хондроцитів, В-клітин, дендритних клітин та інших зрілих міелоїдних клітин [5, 6].

mCD14-рецептор зв'язується з різними бактеріальними лігандами в числі яких:

- компоненти грам-негативних бактерій, основний з них – ліпополсахарид (ЛПС, ендотоксин, один з основних компонентів клітинної стінки

грам-негативних бактерій);

- компоненти грам-позитивних бактерій;
- компоненти грибоків.

Численні дослідження показують, що ПСП є високочутливим, високо специфічним маркером сепсису і швидко підвищується у відповідь на ступінь його тяжкості. При запальних процесах, не пов'язаних з фагоцитозом, ПСП не підвищується [7, 8].

Було встановлено, що утворення ПСП і його циркулюючої концентрації віддзеркалює факт активації фагоцитозу і його інтенсивність. Доведено, що активація лейкоцитів ендотоксином для утворення ПСП недостатня – необхідний фагоцитоз життєздатних бактерій [9, 10].

Розглядаючи патофізіологічний механізм утворення ПСП при активації макрофагів при фагоцитозі і зв'язок рівнів ПСП з тяжкістю сепсису, слід зазначити, що основний ланцюг подій, що веде до синтезу ПСП, такий:

- мембранний рецептор моноцитів/макрофагів mCD14 після зв'язування з ендотоксинами активує прозапальну відповідь і відщеплюється від макрофагів і в розчинній формі (як sCD14) виходить в циркуляцію;
- після активації фагоцитозу лізосомальні протеїнази розщеплюють sCD14 з утворенням фрагменту sCD14-ST, який отримав назву пре-сепсін [11, 12].

Спеціальні експерименти показали, що запалення, індуковане у кроликів за допомогою препаратів ЛПС, що не містять бактерій, не супроводжувалось підвищенням рівня ПСП в крові, а сепсис, викликаних перев'язкою і пункцією сліпої кишки (cecal ligation and puncture – CLP) з інфікуванням життєздатними бактеріями, викликає суттєве зростання концентрації ПСП. Це призвело до розуміння того, що для утворення ПСП лейкоцитами одного лише дії ендотоксину недостатньо, необхідна активація фагоцитозу. Подальші дослідження показали, що фактори, що стимулюють фагоцитоз, активують і ПСП, а інгібуючі чинники, навпаки, подавляють утворення. Таким чином ПСП це гуморальний фактор, специфічний для фагоцитозу [13, 14].

Як виявилось, після перев'язки і пункції сліпої кишки у кроликів рівень ПСП починає підвищуватись через 1,5 години, а синтез цитокіну ІЛ-6 – через 3 години. Рівень ПСП досягав максимуму через 3 години, а рівень ІЛ-6 – через 7 годин. Таким чином, рівні ПСП різко зростають ще до підвищення концентрації ІЛ-6, а рівні прокальцитоніну – після піку ІЛ-6, тобто концентрація ПСП характеризує фагоцитоз, а концентрація ІЛ-6 – запалення [15, 16]. Оскільки ПСП це гуморальний білок, що виділяється при фагоцитозі, визначення його рівня може застосовуватись і для наукових досліджень, спрямованих, зокрема, на виявлення:

- чинників, які свідчать про інтенсивність фагоцитозу;

- факторів, що стимулюють або пригнічують фагоцитоз при різних патологіях;

- дії препаратів, які впливають на фагоцитоз.

Такі дослідження дуже перспективні для пошуку нових методів діагностики і моніторингу патологій, пов'язаних з фагоцитозом і зокрема, для з'ясування фізіологічної ролі ПСП, яка поки ще недостатньо відома [7, 17].

Значний прогрес в дослідженні маркерних характеристик ПСП був досягнутий після розробки швидкого і повністю автоматичного методу визначення рівня ПСП в цільній крові з використанням імуно-хемілюмінесцентного експрес-аналізатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan). Нижня межа визначення становить 13,4 пг/мл, лінійність – до 20000 пг/мл, тривалість аналізу – 17 хвилин. Похибка при визначенні в одному зразку (intra-assay imprecision) становить 3,4–4,8% в плазмі, 2,7–7,1% в цільній крові; при визначенні в різних зразках і сумарна (within-run imprecision and total imprecision) – 3,6–4,4% в плазмі і 5,2–6,5% в цільній крові. Інтерференції з білірубінном, гемоглобіном, ліпідами, тригліцеридами і ревматоїдним фактором не спостерігалось [18, 19].

Визначені діагностичні рівні ПСП у дорослих пацієнтів:

- сепсис виключається – до 300 пг/мл;
- системна інфекція можлива – 300–500 пг/мл;
- помірний ризик сепсису – 500–1000 пг/мл;
- високий ризик сепсису, септичного шоку – понад 1000 пг/мл [20, 21].

Характерно, що при локальній інфекції рівень ПСП виявився вищим, ніж при синдромі системної запальної відповіді. Це ще раз вказує на відсутність реакції ПСП на запальні процеси, що не пов'язані з інфекціями (СРБ та ІЛ-6, як відомо, відповідають і на ті, і на інші). При порівнянні чутливості і специфічності ПСП та інших маркерів, що застосовуються для діагностики сепсису, були отримані такі значення AUC ROC: ПСП – 0,845, СРБ – 0,815, ІЛ-6 – 0,672, ПКТ – 0,652. Крім того, у ПСП була найбільша кореляція зі значеннями показників по шкалі APACHE II. У підсумку, при прикордонному рівні ПСП 399 пг/мл, чутливість визначення склала 80,3%, специфічність – 78,5%, а при прикордонному рівні 415 пг/мл – 80,1% і 81,0%, відповідно. Тобто, клінічна чутливість ПСП в діагностиці сепсису склала 87,8% [22, 23].

Показана роль ПСП в хірургії:

- порогове значення ПСП для діагностики передопераційного абдомінального сепсису – 630 пг/мл, чутливість – 100%, специфічність – 98%;
- високий післяопераційний рівень ПСП свідчить про початок розвитку сепсису і є показником призначення антибактеріальної терапії;
- ПСП не підвищується при відсутності інфекції;
- зниження рівня ПСП у пацієнтів із сприят-

ливим прогнозом на 3 добу;

- відсутність зниження ПСП у групі з несприятливим прогнозом;

- максимальні рівні ПСП можуть надавати клініцисту сигнал тривоги, щоб він не призупиняв антибактеріальну терапію та ретельно проводив моніторинг стану здоров'я септичних пацієнтів навіть при зникненні клінічних симптомів і поверненні рівня прокальцитоніну до нормальних показників [23, 24].

Таким чином, пресеписин – це гуморальний білок, що виділяється в циркуляцію фагоцитами при фагоцитозі. Він може служити новим високоспецифічним і високочутливим маркером сепсису, оскільки раніше і швидше, ніж інші відомі маркери, відображає його динаміку. Визначення рівня ПСП вельми ефективно для ранньої діагностики сепсису навіть при негативних гемокультурах, та

прогнозуванні несприятливих наслідків [25, 26].

Він має ряд діагностичних і прогностичних переваг:

- швидкість підвищення – при ініціації сепсису ПСП підвищується через 30–60 хвилин після початку системної інфекції, що швидше ніж прокальцитонін (через 6–8 годин) і С-реактивний білок (через 12–24 годин);

- рівні ПСП при надходженні прогнозують ризик сприятливих та несприятливих наслідків, а також розвиток поліорганної недостатності;

- інші маркери що застосовуються для діагностики сепсису, таких характеристик не мають [27, 28].

Використання пресеписину перспективно і для наукових досліджень, спрямованих на з'ясування факторів, що впливають на фагоцитоз і на пошук відповідних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Marazzi MG, Randelli F, Brioschi M et al. Presepsin: A potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018; 31: 394632017749356. DOI: 10.1177/0394632017749356.
2. Sparacino M, Russo E, Vitali S et al. Plasma concentration of presepsin and its relationship to the diagnosis of infections in multiple trauma patients admitted to intensive care. *Microbiologia Medica* 2017; 32 (2). DOI: 10.4081/mm.2017.6870.
3. Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S et al., Presepsin (sCD14-ST) Is a Novel Marker for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology* 2017; 126 (4): 631–642. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001522.
4. Tanır Basaranoglu S, Karadag-Oncel E, Aykac K et al., Presepsin: A new marker of catheter related blood stream infections in pediatric patients, *J Infect Chemother.* 2017; 24 (1): 25–30. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.08.012 28.
5. Chenevier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Clin Chim Acta*, 2016, 74 (1): 93–97. DOI: 10.1684/abc.2015.1112.
6. Matera G, Quirino A, Peronace C et al. Soluble CD14 subtype, a new biomarker in predicting outcome of critically ill septic patients: an observational prospective study. *Am J Med Sci.* 2017; 353 (6): 543–551. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.03.036.
7. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of Presepsin. *J Infect Chemother.* 2015; 21 (8): 564–569. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.04.011.
8. Nakamura Y, Murai A, Mizunuma M et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *J Infect Chemother.* 2015; 21 (4): 257–263. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.12.001.
9. Godin M, Murrau P, Mehta RL. Clinical Approach to the Patient with AKI and Sepsis. *Semin Nephrol.* 2015; 35 (1): 12–22. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.003.
10. Koakutsu T, Sato T, Aizawa T et al. Postoperative changes in presepsin level and values predictive of surgical site infection after spinal surgery: A single center, prospective observational study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018; 43 (8): 578–584. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002376.
11. Klouche K, Cristol JP, Devin J et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6: 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.
12. Qi ZJ, Yu H, Zhang J. Presepsin as a novel diagnostic biomarker for differentiating active pulmonary tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Clin Chim Acta.* 2017; 478: 152–156. DOI: 10.1016/j.cca.2017.12.045.
13. Liu Y, Hou JH, Li Q et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2091. DOI: 10.1186/s40064-016-3591-5.
14. Suzuki H, Watanabe M, Nakamura N et al. Evidence That Presepsin is an Early Marker of Postoperative Infection After Cardiac Surgery. *Yamagata University Hospital, Yamagata-shi, Japan*, 2015.
15. Sargentini V, Ceccarelli G, D'Alessandro M et al. Presepsin as a potential marker for bacterial

- infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53 (4): 567–573. DOI: 10.1515/ccm-2014-0119.
16. Song X, Song Y, Yuan Y, Zhang P, Zhang X. Prognostic value of presepsin for outcomes and complications in enterocutaneous fistula complicated by abdominal sepsis. *Int J Surg.* 2016; Pt A: 96–101. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.07.070.
17. Yu H, Qi Z, Hang C et al. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurement for patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (6): 835–841. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.01.037.
18. Nagata T, Yasuda Y, Ando M et al. Clinical Impact of Kidney Function on Presepsin Levels *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129159. DOI: 10.1371/journal.pone.0129159.
19. Nakamura Y, Hoshino K, Kiyomi F, Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin concentrations in diagnosing sepsis in patients with and without acute kidney injury. *Clin Chim Acta.* 2018; 490: 200–206. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.013.
20. Koch C, Ruhrmann S, Pöhlmann M et al. Longitudinal Evaluation of Plasma Concentrations of Presepsin in Patients after Severe Trauma: A Prospective Observational Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19 (5): 480–487. DOI: 10.1089/sur.2017.266.
21. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis.* 2017; 17 (1): 27. DOI: 10.1186/s12879-016-2116-8.
22. Koh H, Aimoto M, Katayama T et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. *J Infect Chemother.* 2016; 22 (7): 466–471. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.04.002.
23. Shiota J, Tagawa H, Ohura N, Kasahara H. Presepsin is a potent biomarker for diagnosing skin wound infection in hemodialysis patients Compared to white blood cell count, high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin, and soluble CD14. *Renal Replacement Therapy.* 2017; 3. DOI: 10.1186/s41100-017-0113.
24. Cikot M, Kasapoglu P, Isiksacan N et al. The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study. *J Surg Res.* 2018; 228: 100–106. DOI: 10.1016/j.jss.2018.02.059.
25. Savić D, Simović A, Marković S et al. The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns. *Indian J Pediatr.* 2018; 85 (11): 968–973. DOI: 10.1007/s12098-018-2676-2.
26. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y, Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 86 (2): 205–210. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015.
27. Shiota J, Ohura N, Higashikawa S et al. Presepsin as a predictor of critical colonization in CLI hemodialysis patients. *Wound Repair Regen.* 2015; 24 (1): 189–194. DOI: 10.1111/wrr.12371.
28. Watanabe N, Shii T, Kita N et al. Diagnostic Value of Presepsin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin in Pleural Effusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 176. DOI: 10.1186/s12890-018-0740-3.

Стаття надійшла до редакції 14.02.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.14](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.14)**A. S. Sementsov, V. V. Ponomarenko***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine***О. С. Семенцов, В. В. Пономаренко***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна*

CURRENT STATE OF CT/MRI SPINAL CANAL STENOSIS DIAGNOSIS AT THE LUMBOSACRAL LEVEL (REVIEW)

Сучасний стан СТ/МРТ діагностики стенозу хребетного каналу на попереково-крижовому рівні (Огляд літератури)

Abstract

Issues of epidemiology, classification and radiological signs of the spinal stenosis in this review are present. Modern European criteria for spinal stenosis and radicular openings can improve the diagnosis of the condition of the spinal cord and roots; clarify the criteria for indications for surgical treatment.

Keywords: *spinal canal stenosis, CT/MPI, diagnosis.*

Резюме

У огляді представлені питання епідеміології, класифікації та рентгенологічних ознак стенозу хребетного каналу. Сучасні європейські критерії хребетного стенозу та радикулярних отворів можуть покращити діагностику стану спинного мозку та корінців, уточнити критерії показань до хірургічного лікування.

Ключові слова: *стеноз спинномозкового каналу, СТ/МРТ, діагностика.*

INTRODUCTION

Spinal stenosis is a condition in which part of the spinal canal (PC) narrows to a point where it can exert pressure on the nerves passing through the spine.

More and more patients complain of pain in the lumbar spine associated with narrowing of the PC. In patients over 65 years of age, narrowing of the spinal canal is the most common indication for surgical interventions.

The literature constantly discusses the issue of congenital or acquired causes of the development of compression syndromes in patients with PC stenosis. Degenerative-dystrophic changes in the spine often become a source of constant trauma to the roots and spinal cord (SC) and cause the development of compression neurological symptoms and syndromes. Clinical polymorphism of the manifestations of PC stenosis significantly increases the number of diseases with which differential diagnostics have to be carried out

(SM tumors, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), syringomyelia, Strumpel's disease, etc.) [1].

EPIDEMIOLOGY

The most commonly affected area is the lumbar spine, followed by the cervical spine. Men suffer more than women (except in cases of degenerative spondylolisthesis). Prevalence increases with age – most newly diagnosed patients are older than 50 years.

ANATOMICAL CLASSIFICATION

Central – narrowing of the central parts of the spinal canal, the Jones-Thomson coefficient less than 0,22.

Lateral – most often due to the formation of osteophytes.

Foraminal – between the medial and lateral border of the leg of the vertebra extraforaminal –

the narrowing zone is located laterally with respect to the lateral edge of the leg.

RATING SYSTEM

Sagittal T1-weighted imaging was the main sequence evaluated in conjunction with T2-weighted images, also used as an additional tool to exclude false-positive results from misinterpretation of perineural cysts or nerve root edema. This evaluation system was proposed without changing the classic MRI protocol. Four degrees of stenosis were developed using a modification of the Kunogi and Hasue classification:

- Grade 0 refers to the absence of foraminal stenosis;

- Grade 1 refers to mild stenosis of the foraminal opening, showing obliteration of the perineural fat surrounding the nerve root in two opposite directions (vertical or transverse). It includes contact with the upper and lower parts of the nerve root or the front and rear parts of the nerve root. No evidence of a morphological change in the nerve root is detected.

- Grade 2 refers to moderate stenosis of the foraminal foramen, showing obliteration of the perineural adipose tissue surrounding the nerve root in four directions without morphological changes in both the vertical and transverse directions.

- Grade 3 refers to severe foraminal stenosis, showing collapse of the nerve root or morphological changes in the root [2].

The North American Spine Society defines

degenerative lumbar spinal stenosis as “a condition in which there is limited space available for nerve and vascular elements in the lumbar spine and is secondary to degenerative changes in the spinal canal”. Since this definition focuses on anomalies of the anatomical space, visualization can be considered anatomical as a method of choice for diagnosis.

However, the literature does not contain a detailed specification of radiological criteria for describing the presence of stenosis or parameters for classifying the degree of stenosis of the lumbar spine. The lack of clear unified radiological signs is one of the main problems of stenosis of the lumbar spine.

CENTRAL STENOSIS

One of the first coefficients proposed for measuring the degree of stenosis of the spinal canal of the lumbosacral spine was the Jones-Thomson coefficient (Fig. 1).

A group of researchers proposed 8 main radiological criteria for measuring the degree of central spinal stenosis (Fig. 2) [3]:

1. The cross-sectional area of the dural sac;
2. The cross-sectional area of the left and right side channels (including the total);
3. The total cross-sectional area of the dural sac and side channels;
4. The anteroposterior diameter of the dural sac;
5. The transverse diameter of the dural sac;
6. The distance of the ligamentous interface;
7. Depth of the side channel;
8. The lateral angle of the recess.



Figure 1. The measurement scheme of the Jones-Thomson coefficient.

Jones-Thomson ratio = $A \times B / C \times D$. A is the width of the spinal canal; B – sagittal size of the spinal canal; C – vertebral body width; D – sagittal size of the vertebral body.

Between 0,5 and 0,22 = normal. Stenosis with a ratio of less than 0,22

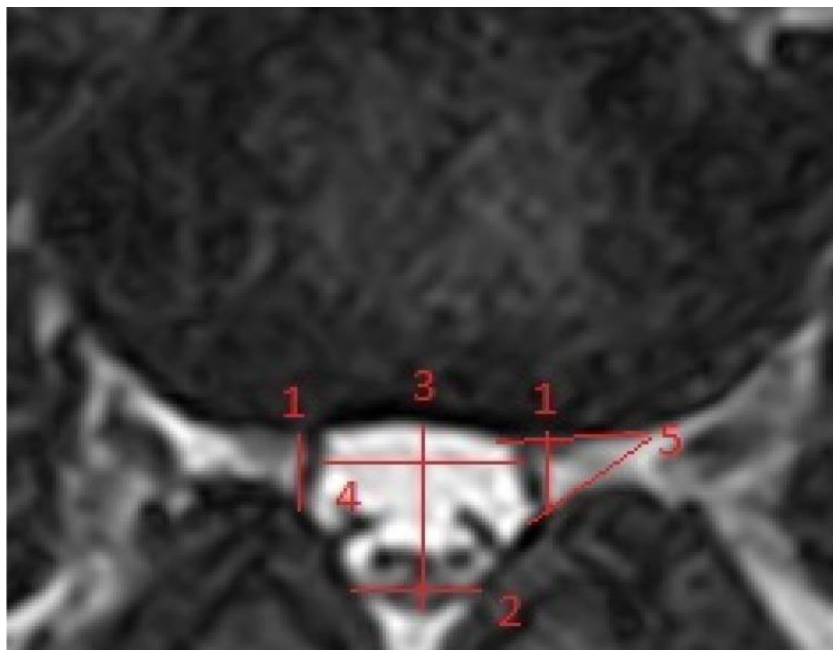


Figure 2. Scheme of the modern 8 basic radiological criteria calculation. Measurements of linear dimensions of the spinal canal. 1. Depth of a side pocket; 2. The distance of the ligamentous interface; 3. The anteroposterior diameter of the dural sac; 4. The transverse diameter of the dural sac; 5. The angle of the side recess

The anteroposterior diameter of the dural sac is the distance between the middle of the vertebral body and the posterior wall of the dural sac. The critical value varies with different measurement zones (< 10 to < 15 mm).

Some research criteria used the «anteroposterior diameter of the spinal canal», but the authors concluded that its diagnostic value was limited. So, Bolender et al. (2015) suggested that this parameter had a lower value than the assessment of the contrast zone of the dural sac in myelograms (20% versus 83% of a clear diagnosis).

Deformation of the dural sac is considered to be a more objective indicator of spinal stenosis, since compression of the nerve elements in itself causes clinical signs of stenosis.

At the same time, narrowing of the spinal canal without deformity of the dural sac is not a sign of stenosis, because the anatomy of the spinal canal can vary in different patients.

The transverse diameter (size) of the dural sac is the distance between the lateral borders of the dural sac at the level of the lateral canals. Criteria are evaluated in 2 studies. The critical value for stenosis is < 15 – < 16 mm. The measurement zones are different.

Cross sectional area of the dural sac – the critical value is from < 75 to < 130 mm².

Interfacial distance – the distance between the inner surfaces of the yellow ligaments on the line connecting the joint space of the facet joints. Critical values are < 15 – < 16 mm. The measurement zones are different.

The depth of the side pocket is the distance

between the upper articular facet and the upper part of the leg. Critical values are $\leq 3,6$ to < 2 mm. The measurement zones are different.

Side recess angle – the angle between lines parallel to the bottom point and the roof of the side recess. Critical value $< 30^\circ$.

FORAMINAL STENOSIS

Lumbar-foraminal stenosis is defined as a narrowing of the bony exit of the nerve root caused by a decrease in the height of the intervertebral disc, osteoarthritic changes in the facet joints, subluxation of the head of the superior articular process of the lower vertebra and thickening of the ligamentum flavum or fibrous ring.

MRI is widely used to assess stenosis of the lumbar spine; however, there is no widely used diagnostic criterion or classification system for lumbar-foraminal stenosis in MRI. Several reports have been received on the classification of lumbar-foraminal stenosis in MRI [4, 5].

The rating system proposed by Wildermuth et al. focuses only on the degree of obliteration of epidural fat [4]. The classification of lumbar-foraminal stenosis proposed by Kunogi and Hasue included the anteroposterior, cephalocaudal, and peripheral types, without a degree of stenosis score [6]. Assessment System Wildermuth et al. and the classification proposed by Kunogi and Hasue does not take into account direct compression or deformation of the nerve root, which may be important.

S. Lee et al. created a new system for assessing the degree of foraminal stenosis, which is a

modification of previous systems and takes into account the type of stenosis, the amount of obliteration of fat and the presence of compression of the nerve root (Fig. 3–6) [2].

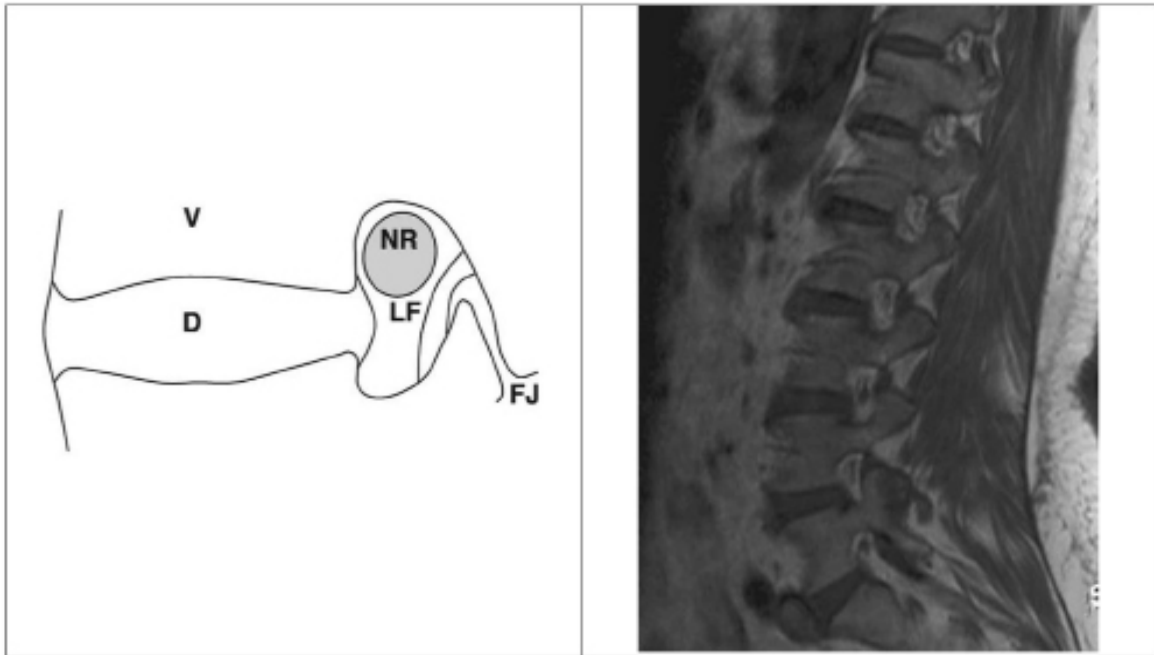


Figure 3. Grade 0 refers to the absence of foramininal stenosis. A sagittal cross-sectional diagram of the hole shows the relationship between the hole and surrounding structures. NR = nerve root; V = vertebral body; D = intervertebral disc; LF = yellow ligament, FJ = facet joint

Grade 1 refers to moderate foramininal fat in two opposite directions, vertical or transverse, showing obliteration of perineural fat in two opposite directions, vertical or transverse.

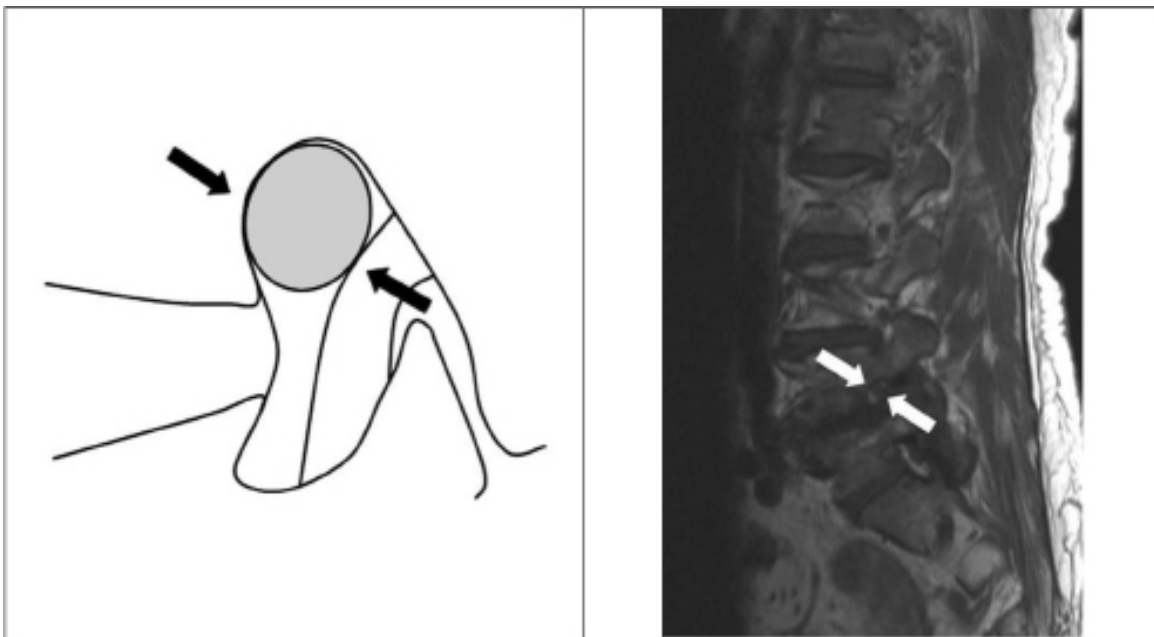


Figure 4. Degree 1 of foramininal stenosis. The diagram shows the obliteration of perineural fat around the nerve root in the transverse direction (arrows). There is a narrowing of the upper width of the hole due to the narrowing of the disk space and the thickened ligament of the flavum. No signs of a morphological change in the nerve root were found

Grade 2 refers to moderate foramininal stenosis, which shows obliteration of perineural fat in four directions without morphological changes in the root, both in the vertical and transverse directions.

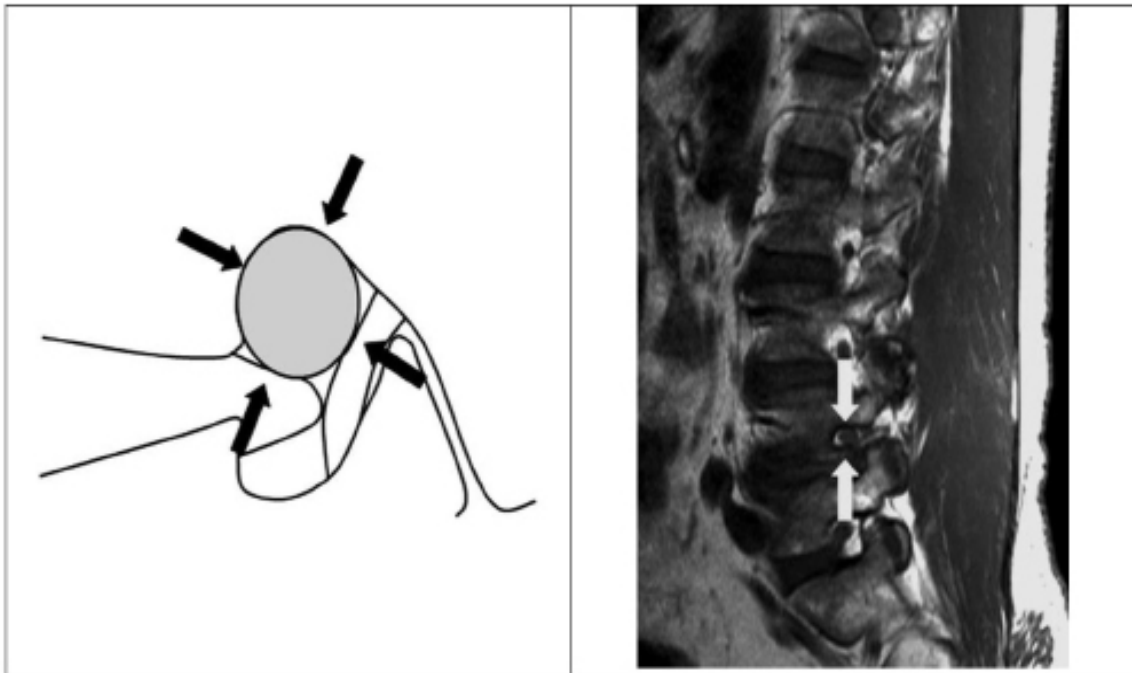


Figure 5. Degree 2 of foraminal stenosis. The diagram shows the obliteration of perineural fat around the nerve root in four directions (vertical and transverse) (arrows) without morphological changes. A narrowing of the width and height of the foraminal opening is observed, due to narrowing of the disk space, a thickened yellow ligament, arthropathy of facet joints and disco-osteophytic protrusion in the foraminal zone. No signs of a morphological change in the nerve root were found

Grade 3 refers to severe spinal canal morphological change. stenosis, showing nerve root collapse or

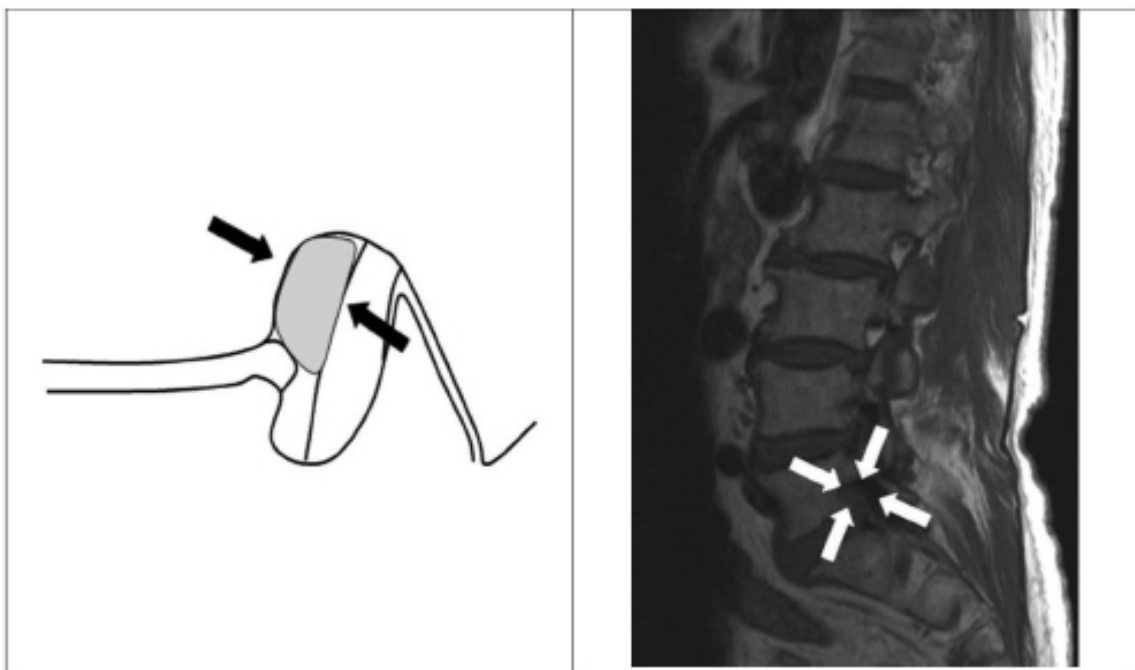


Figure 6. Degree 3 of foraminal stenosis. The schematic diagram shows the collapse of the nerve root or morphological change (arrows) due to a serious narrowing of the disk space, a markedly thickened yellow ligament, faceted arthropathy and disco-osteophytic protrusion in the foraminal zone

According to research, operational data in all cases showed that the nerve root of the symptomatic side was compressed for several reasons: 1) hypertrophic facet (mainly the upper facet), 2) osteophytes of the marginal end plate, 3) disk damage, such as convex and

calcified disc, 4) thickened yellow ligament and foraminal ligaments [7]. The compressed nerve root was swollen and with signs of venous stasis around it. These causes were eliminated using

a decompression procedure, and the operation was finally completed after it was clearly established that the decompressed nerve root moved freely.

REFERENCE

1. Pachulia EB. Clinical, neurological and radiation diagnosis of spinal stenosis. PhD, 2004, St. Petersburg, Russian Federation.
2. Lee S, Lee JW, Yeom JS et al. Practical MRI Grading System for Lumbar Foraminal Stenosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194 (4): 1095–1098. DOI: 10.2214/AJR.09.2772.
3. Hughes A, Makirov SK, Valentin Osadchiy V. Measuring spinal canal size in lumbar spinal stenosis: description of method and preliminary results. *Int J Spine Surg.* 2015; 9: 3. DOI: 10.14444/2008.
4. Wildermuth S, Zanetti M, Diewell S et al. Lumbar spine: quantitative and qualitative assessment of positional (upright flexion and extension) MR imaging and myelography. *Radiology.* 1998; 207: 391–398. DOI: 10.1148/radiology.207.2.9577486.
5. Grenier N, Kressel HY, Schiebler ML, et al. Normal and degenerative posterior spinal structures: MR imaging. *Radiology.* 1987; 165 (2): 517–525. DOI: 10.1148/radiology.165.2.3659376.
6. Kunogi J, Hasue M. Diagnosis and operative treatment of intraforaminal and extraforaminal nerve root compression. *Spine.* 1991; 16 (11): 1312–1320. DOI: 10.1097/00007632-199111000-00012.
7. Jeong TS, Ahn Y, Lee SG et al. Correlation between MRI Grading System and Surgical Findings for Lumbar Foraminal Stenosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2017; 60 (4): 465–470. DOI: 10.3340/jkns.2016.1010.004.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(44\).2020.15](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(44).2020.15)**Н. Ю. Красовська, І. В. Мелешкіна, В. О. Каширін***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина***N. Y. Krasovskaya, I. V. Meleshkina, V. A. Kashirin***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

МЕЛАНОМА ПОЛОСТИ НОСА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Melanoma of nasal cavity. Literature review and clinical case report

Резюме

Первичная злокачественная меланома слизистой оболочки носа является редким заболеванием, встречающимся менее чем в 0,5–0,7% всех меланом, но имеет худший прогноз из-за своей агрессивности, по сравнению с кожной формой.

Большинство меланомы в носу не обнаруживаются на ранней стадии и статистика выживаемости за последние годы не улучшается. Инцизионная биопсия противопоказана, поскольку это может увеличить распространение метастазов. Цитология, безусловно, более простой и безопасный метод получения быстрого диагноза.

В большинстве случаев меланомы слизистой оболочки носа были обнаружены уже при инфильтрации мышц, хрящей или костей, и кранио-фациальная резекция остается «золотым стандартом» для этих опухолей, но и эндоскопическое удаление меланомы слизистой оболочки носа (при ограниченных опухолях) имеет сравнимые результаты с открытыми подходами.

В статье рассмотрена соответствующая медицинская литература (клиника, классификация, гистология, лечение и выживаемость) и приведены наблюдения за пациентом с первичной злокачественной меланомой носа.

Ключевые слова: меланома, слизистая оболочка, нос.

Abstract

Primary malignant melanoma of the nose mucosa is a rare disease and seen in less than 0,5–0,7% among all melanomas, but has a worse prognosis because of its aggressiveness compared with that of the cutaneous form. Most of the nasal melanomas are not detected in early stage and survival statistics have not improved over the last years. The incisional biopsy is contraindicated, as this may increase metastatic spread. Cytology is definitely a simpler and safer method of getting a quick diagnosis.

Most melanomas of nasal mucosa were found when infiltrating muscle, cartilage, or bone, that's why craniofacial resection remains the «gold standard» for these tumors, but and endoscopic resection of sinonasal mucosal melanoma (at limited tumors) has comparable outcomes to open approaches.

In report review the relevant medical literature (clinic, classification, histology, treatment and survival) and case observation of patient with primary nasal malignant melanoma.

Keywords: melanoma, mucous membrane, nose.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома – наиболее опасное, прогностически крайне неблагоприятное и резистентное ко всем видам традиционной терапии злока-

чественное заболевание, в развитие которой вовлечены как внешние (ультрафиолетовое облучение, травматизация предшествующего невуса), так и внутренние (наследственные генетические) факторы. Так, в меланоммах поверхности

кожи доминируют мутации в генах BRAF (50%), NRAS (20%), а активирующие мутации KIT выявляют в 20–30% случаев меланомы акраль-ной или мукозальной локализации. Причем, первичные меланомы слизистой оболочки полости носа являются крайне редкими опухолями, составляющими до 0,5–0,7% от всех меланом, но более агрессивными, чем их кожные аналоги [1–3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Как и другие злокачественные новообразования, меланомы слизистой оболочки полости носа могут проявлять себя нарастающим односторонним затруднением носового дыхания и/или периодическими носовыми кровотечениями [4–6]. При риноскопии, первоначально, и в большинстве случаев, меланома имеет вид хо-

рошо пигментированного полиповидного образования, возможно с изъязвлением и/или с некротическими участками, или, что более редко, как банальный полип слизистой оболочки полости носа, существенно не отличающийся по окраске от окружающих тканей (рис. 1). Однако, по мере роста, опухоль распространяется в околоносовые пазухи, носовую часть глотки, крыло-небную ямку, орбиту, а через ситовидную пластинку решетчатой кости в переднюю черепную ямку. При этом следует отметить, что ранняя диагностика меланомы носа – единственная возможная надежда на выживание больного, поэтому следует обращать внимание даже на незначительные назальные симптомы. Причем, инцизионная биопсия противопоказана, поскольку может увеличить распространение метастазов. Цитология, безусловно, более простой и безопасный метод получения быстрого диагноза.

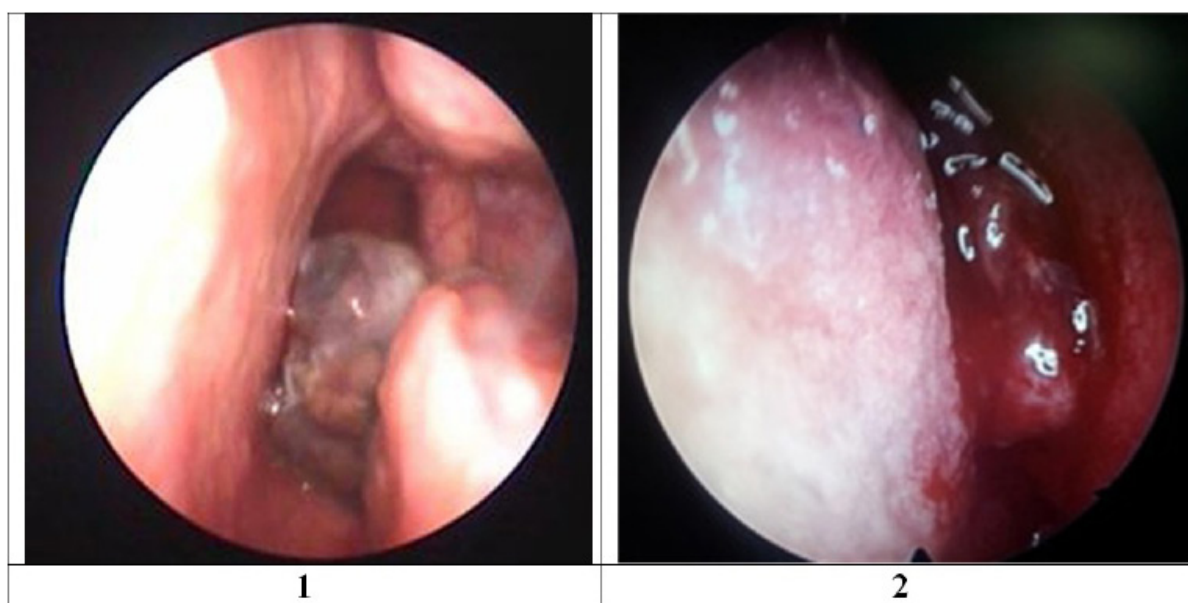


Рис. 1. Злокачественная меланома слизистой оболочки полости носа [7].

А – хорошо пигментированное полиповидное образование, исходящее из левой нижней носовой раковины.
В – амеланотическая меланома слизистой оболочки полости носа

До настоящего времени не существует единого мнения относительно определения стадийности меланомы слизистой оболочки, а предлагаемые варианты варьируются между, а иногда и внутри анатомических мест происхождения [8]. Так, в литературе, описывающей меланому влагаллица, используется как система стадирования кожи АЖСС (Американский объединенный комитет по раку), так и система Международной федерации гинекологии и акушерства, а разработанная еще в 1970 году система стадирования для меланомы кожи головы и шеи, используется и к случаям меланомы слизистой оболочки, но редко применяется в клинической практике и имеет значимые отличия от предложенной АЖСС

(TNM classification, 7th edition, 2010), где стадирование начинается со стадии Т3, как наиболее часто диагностируемой ограниченной формы заболевания [9, 10, 11–14].

Традиционная оценка по уровню инвазии (W. H. Clark, 1967) и толщине опухоли (A. Breslow, 1970) – наиболее важный прогностический фактор при локализованной меланоме кожи, не могут быть применены к меланоме слизистой оболочки, к гистологическому стадированию которой, применима такая система:

I уровень инвазии – меланома in situ (без инвазии или только с микроинвазией, единичные разрозненные клетки кластеры более чем из 10 атипичных меланоцитов вблизи эпителиально-субэпителиального соединения);

II уровень инвазии – вторжение только в собственную пластинку;

III уровень – глубокая инвазия в скелетную мышцу, кость или хрящ (рис. 2).

Таблица 1

TNM классификация меланомы слизистой оболочки головы и шеи

Первичная опухоль	
T3	Поражение слизистой оболочки
T4a	Вовлечение в процесс подлежащие мышцы, хрящи, кости или покрывающую кожу
T4b	Вовлечение в процесс основания черепа, инвазия в твердую мозговую оболочку, мозг, поражение IX, X, XI, XII черепного нерва, прорастание в орбиту, жевательное пространство, сонную артерию, превертебральное пространство или структуры средостения
Региональные лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Отсутствие регионарных метастазов в лимфатических узлах
N1	Наличие регионарных метастазов в лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов
Клинические стадии	
III	T3 N0 M0
IVA	T4a N0 M0, T3-T4a N1 M0
IVB	T4b любое N M0
IVC	Любое T любое N M1
Клинические стадии по рекомендации С. М. Balch et al. (2009)*	
I	T1 N0 M0
II	T2-4 N0 M0
IIIA	T1-4 N1 M0
IIIB	T1-4 N2 M0
IV	Любое T любое N M1-4

Примечание: * – доминирующим компонентом в определении категории M является место отдаленных метастазов (M1 – только легкое; M2 – только печень; M3 – только мозг; M4 – другие локализации)

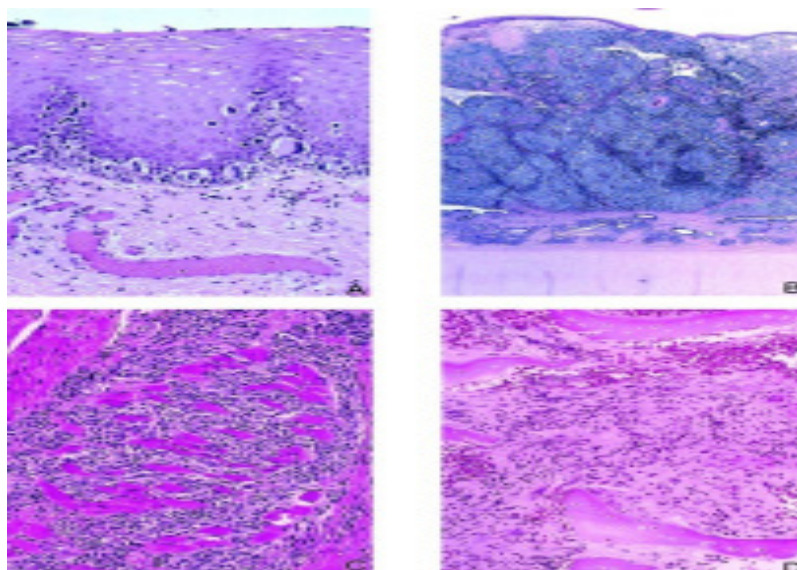


Рис. 2. Меланома слизистой оболочки [15].

A – I уровень инвазии, меланома *in situ*, включающая только плоский эпителий.

B – II уровня инвазии, меланома, проникающая в базальную пластинку (подслизистые железы и хрящи не вовлечены).

III уровень инвазии, меланома, проникающая в скелетную мышцу – C, кость – D

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Большинство источников описывают архитектуру или паттерн роста меланом слизистой оболочки полости носа как псевдопапиллярные или перителиоматозные, когда опухоли демонстрировали множественные периваскулярные слои опухолевых клеток и саркоматоидные, когда они напоминали плеоморфную саркому [15, 16]. При этом, опухолевые клетки описывают как эпителиоидные, веретенообразные, смешанные или недифференцированные (если недифференцированные клетки составляли более 25% популяции опухолевых клеток). Недифференцированные клетки – маленькие, круглые, «синие» клетки со скудной цитоплаз-

мой и гиперхроматическими ядрами от малого до среднего, напоминающими неходжкинскую лимфому, либо они были крупными, заметно плеоморфными, многоядерными причудливыми гигантскими клетками (рис. 3).

Диагноз меланомы подтверждается наличием меланинового пигмента в опухолевых клетках и/или иммуногистохимической демонстрацией: положительными в отношении тирозиназы и Mart-1/Melan-A (100%), с HMB-45 (98%), с белком анти-S-100 (95%) и с D5 (91%), но ни одна десмопластическая меланома не была положительной с D5. Для десмопластических опухолей слизистой оболочки анти-S-100 белок остается наиболее чувствительным маркером [17–19].

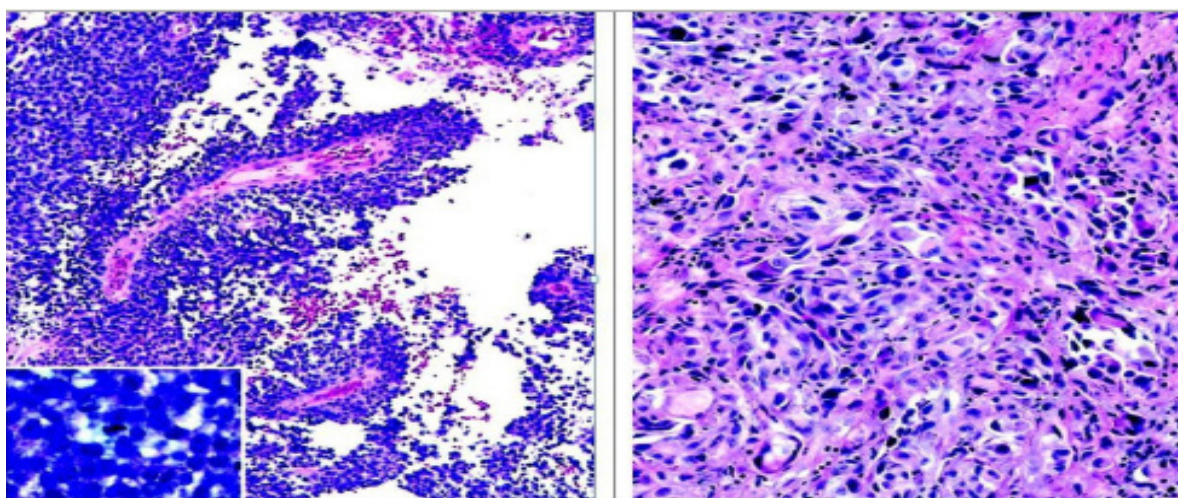


Рис. 3. Меланома слизистой оболочки полости носа [15, 16].

А – псевдопапиллярная архитектура, состоящая из недифференцированных клеток. Вставка: недифференцированные, маленькие круглые «синие» клетки со скудной цитоплазмой.

В – саркоматоидная архитектура: крупные, плеоморфные недифференцированные клетки

ЛЕЧЕНИЕ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Локализация злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух рядом с критическими нервно-сосудистыми структурами, их близость к орбите и мозгу, обуславливает сложность и потенциальную опасность любых хирургических вмешательств. Вместе с тем, как и для других опухолей, при синоназальной меланоме, хирургия остается ведущим, если не единственным, методом, а открытая (кранио-фациальная – CFR) резекция является «золотым стандартом» в лечении больных с данной патологией. Однако, в последнее десятилетие все больше авторов указывают на возможность и целесообразность применения эндоскопической хирургии при меланоме слизистой оболочки полости носа, но при тщательном отборе больных (ограниченное локальное распространение новообразования), наличие современной аппаратуры и инструментария, опытной командой хирургов [20–23]. Только при таких условиях

можно рассчитывать на сопоставимую и даже лучшую выживаемость больных, по сравнению с открытыми операциями [24–26]. Так, абсолютная 3-летняя разница между пациентами при CFR и эндоскопической резекцией для местной безрецидивной выживаемости (LRFS – local recurrence-free survival), безрецидивной выживаемости (DFS – disease-free survival) и общей выживаемости (OS – overall survival) составила 11, 16 и 12%, соответственно [27].

Общая 5-летняя выживаемость больных меланомой слизистой оболочки полости носа не превышает 25–40%. Местный рецидив наблюдается в ~ 50% случаев, и метастазирование является распространенным явлением. Причем, многофакторный анализ показал, что ни одна из скорректированных переменных (статус края резекции, стадия опухоли или хирургический доступ) не была статистически значимо связана с выживаемостью больных [6, 25, 27, 28].

СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Ш., 29 лет, поступила в ЛОР-клинику 11.11.2013 года. Анамнез – 6.11.2013 больной по месту жительства (Бердянск) был удален «полип» слизистой оболочки, расположенный в области передней трети левой нижней носовой раковины. Гистологическое заключение – ангиосаркома.

При передней риноскопии слева в области нижней поверхности передней трети левой нижней носовой раковины участок эрозии слизистой оболочки (3 × 3 мм) с тонким белесоватым налетом. При цитологическом исследовании (мазок-отпечаток из зоны эрозии) – в мазке обнаружены клетки, исходящие из злокачественного новообразования. При пересмотре «стекла» в Запорожском областном патологоанатомическом бюро – саркома Капоши (рекомендовано иммунофенотипирование).

В плановом порядке, 14.11.2013 больная взята в операционную. Операция выполнена с использованием общего обезболивания, открытым доступом с резекцией передних двух третей левой нижней носовой раковины. Достаточно неожиданным был результат патогистологического исследования операционного материала – в препарате фрагмент носовой раковины с умеренным отеком, полнокровием сосудов, единичными очагами кровоизлияний, рассеянной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией. Опухолевого роста в присланном материале нет.

В послеоперационном периоде проведен курс противовоспалительной терапии. Больная выписана из отделения 4.12.2013 в удовлетворительном состоянии.

Цитологические исследования при контрольных осмотрах:

– 30.12.2013, в мазках на фоне элементов воспаления (нейтрофилы 2–3 поля зрения) многоядерные клетки типа инородного тела, клетки плоского эпителия с выраженными дегенеративными изменениями;

– 4.02.2014, в мазках на фоне элементов воспа-

ления клетки плоского эпителия с выраженными дегенеративными изменениями;

– 15.04.2014, в препаратах в значительном количестве расположены нейтрофилы и скопления клеток мерцательного эпителия в стадии пролиферации.

При контрольном осмотре 14.05.2014, при передней риноскопии, выявлена гиперемия слизистой оболочки в области левой средней носовой раковины, а цитологическое исследование определило наличие групп клеток с выраженными признаками атипии. Больная была направлена на консультацию в институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко АМН Украины, где при пересмотре всех имеющихся гистологических препаратов был установлен диагноз – меланома слизистой оболочки полости носа. Диагноз был подтвержден и в Национальном институте рака – меланома слизистой оболочки полости носа и решетчатого лабиринта, а столь бурное и быстрое, после проведенной операции, прогрессирование заболевания, вероятно, можно объяснить наличием сателлитов первичной опухоли.

К сожалению, рекомендованный и проведенный больной курс терапии эффекта не имел.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланомы слизистой оболочки представляют собой агрессивные формы злокачественных новообразований, имеющие собственные системы стадирования и, хотя принципы оказания медицинской помощи между меланомами кожи и слизистых оболочек одинаковы, существуют критические различия, которые должны влиять на принятие клинических решений. Лечение же больных со злокачественными новообразованиями головы и шеи, в частности и с меланомами слизистых оболочек полости рта, глотки, гортани, полости носа и околоносовых пазух, должно проводиться в соответствующих, самостоятельно функционирующих отделениях онкологических диспансеров – отделениях «Голова-шея».

ЛИТЕРАТУРА

1. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. Scientifica (Cairo). 2013; 2013: 635203. DOI: 10.1155/2013/635203.
2. Mazurenko NN. Genetic alterations and markers of melanoma. Uspekhi molekulyarnoy onkologii. 2014; 2: 26–35.
3. Bhartiya R, Prasad KM. Malignant Melanoma of Nasal Cavity – A Case Report. J Clin Diag Res. 2015; 9 (12): ED21–ED22. DOI: 10.7860/JCDR/2015/17009.6995.
4. Clifton N, Yarrison L, Bradley PJ, Jones NS. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. J Laryngol Otol. 2011; 125 (5): 479-485. DOI: 10.1017/S0022215110002720.
5. Uysal İÖ, Misir M, Polat K et al. Primary malignant melanoma of the nasal cavity. J Craniofac Surg. 2012; 23 (1): e2–5. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182420575.
6. Gulian L, Houette A, Montalban A et al. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014; 131 (6): 365–369. DOI: 10.1016/j.anorl.2013.11.004.

7. Verna RK, Lokesh KP, Gupta K, Panda NK. Sinonasal amelanotic malignant melanoma – A diagnostic dilemma. *Egyptian J Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2015; 16 (3): 275–278. DOI: 10.1016/j.ejenta.2015.07.007.
8. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018; 5 (3): MMT11. DOI: 10.2217/mmt-2018-0003.
9. Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ et al. Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann. Surg. Oncol*. 2015; 22 (6): 1959–1966. DOI: 10.1245/s10434-014-4215-3.
10. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am. J. Surg*. 1970; 120 (4): 425–431. DOI: 10.1016/s0002-9610(70)80001-0.
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27 (36): 6199–6206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 (6): 1471–1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
13. Tacastadas JD, Bray J, Cohen YK et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (2): 366–375. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.031.
14. Warszawik-Hendzel O, Slowinska M, Olszewska M, Rudnicka L. Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. *J Dermatol Case Rep*. 2014; 8 (3): 60–66. DOI: 10.3315/jdcr.2014.1175.
15. Prasad ML, Busam KJ, Palet SG et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Patol Lab Med*. 2003; 127 (8): 997–1002. DOI: 10.1043/1543-2165(2003)127<997:CDIMMA>2.0.CO;2.
16. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer*. 2004; 100 (8): 1657–1664. DOI: 10.1002/cncr.20201.
17. Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KJ. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25 (6): 782–787. DOI: 10.1097/00000478-200106000-00010.
18. Ordonez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pat*. 2014; 45 (2): 191–205. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.007.
19. Heinsteinst VA, Ievleva AG, Imyatinov EN, Shelekhova KV. Immunohistochemical and genetic profile of melanomas with spindle cell morphology. *Arkhiv patologii*. 2015; 77 (4): 17–23. DOI: 10.17116/patol201577417-23.
20. Kasemsiri P, Prevedello DM, Otto BA et al. Endoscopic endonasal technique: treatment of paranasal and anterior skull base malignancies. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79 (6): 760–779. DOI: 10.5935/1808-8694.20130138.
21. Cao W, Guan B, Yu A et al. Treatment and outcomes of endoscopic surgery and traditional open resection in sinonasal mucosal melanoma. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137 (8): 862–867. DOI: 10.1080/00016489.2017.1300939.
22. Miglani A, Patel SH, Kosiorek HE et al. Endoscopic resection of sinonasal mucosal melanoma has comparable outcomes to open approaches. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31 (3): 200–204. DOI: 10.2500/ajra.2017.31.4435.
23. Gariton DA, David Beahm D, Chui AG. Sinonasal malignancies: Endoscopic treatment outcomes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019; 4 (2): 259–263. DOI: 10.1002/lio2.249.
24. Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, Han JK. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis. *Int Allergy Rhinol*. 2011; 1 (4): 255–261. DOI: 10.1002/alr.20051.
25. Ledderose GJ, Leuing A. Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma: endoscopic or transfacial resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272 (2): 351–356. DOI: 10.1007/s00405-014-3119-y.
26. Huang Y, Qiu QH, Zhang SX. Endoscopic surgery for primary sinonasal malignancies: Treatment outcomes and prognostic factors. *Ear Nose Throat J*. 2018; 97 (6): E24–E30.
27. Sayed Z, Migliacci JC, Cracchiolo JR et al. Association of Surgical Approach and Margin Status With Oncologic Outcomes Following Gross Total Resection for Sinonasal Melanoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143 (12): 1220–1227. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.2011.
28. Lundberg M, Haapaniemi A, Yagstjrm J et al. Similar survival outcome after endoscopic and open approaches for sinonasal mucosal melanoma. *Rhinology*. 2019; 57 (2): 132–138. DOI: 10.4193/Rhin18.123.

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



