

Патологія



Том 17, № 3(50), вересень – грудень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор – проф. В.О. Туманський
Заст. гол. редактора – проф. А.В. Абрамов
Відповідальний секретар – проф. С.І. Тертишний

чл.-кор. РАМН, проф. Н.М. Анічков (Санкт-Петербург, РФ)
д.м.н. С.І. Воротинцев (Запоріжжя)
проф. О.В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. С.Г. Гичка (Київ)
проф. А.І. Гоженко (Одеса)
проф. О.А. Григор'єва (Запоріжжя)
проф. І.С. Давиденко (Чернівці)
проф. О.О. Дядик (Київ)
проф. М. Єлень (Вроцлав, Польща)
проф. С. М. Завгородній (Запоріжжя)
чл.-кор. НАМН України, проф. Т.Д. Задорожна (Київ)
проф. К.Д. Захаровські (Франкфурт, ФРН)
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. Д.Д. Зербіно (Львів)
чл.-кор. РАМН, проф. Л.В. Кактурський (Москва, РФ)
проф. О.М. Камишний (Запоріжжя)
проф. С.М. Киселев (Запоріжжя)
проф. А.В. Клименко (Запоріжжя)
проф. М.Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. Д. Контогеоргос (Афіни, Греція)
проф. Г.О. Леженко (Запоріжжя)
проф. Н.С. Михайловська (Запоріжжя)
проф. М.К. Недзьведь (Мінськ, Республіка Білорусь)
проф. С.В. Петров (Казань, РФ)
проф. Ю.О. Поспішіль (Львів)
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ)
проф. Д.Г. Рекалов (Запоріжжя)
проф. О.С. Решетнікова (Калінінград, РФ)
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. А.М. Романенко (Київ)
проф. А.М. Романюк (Суми)
чл.-кор. НАН України, проф. Г.Г. Скібо (Київ)
проф. І.В. Сорокіна (Харків)
проф. В.О. Шаврін (Запоріжжя)
проф. І.С. Шпонька (Дніпро)

Editorial Board

Editor-in-Chief – V.O. Tumanskiy
Deputy Editor-in-Chief – A.V. Abramov
Executive secretary – S.I. Tertshnyi
N.M. Anichkov (St. Petersburg, RF)
I.S. Davydenko (Chernivtsi, Ukraine)
O.O. Dyadyk (Kyiv, Ukraine)
A.I. Gozhenko (Odesa, Ukraine)
S.H. Gychka (Kyiv, Ukraine)
O.V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.A. Hryhorieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Jeleń (Wroclaw, Poland)
L.V. Kakturskiy (Moscow, RF)
O.M. Kamyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
S.M. Kyselov (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.V. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
G. Kontogeorgos (Athens, Greece)
G.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.S. Mykhailovska (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.K. Nedzved (Minsk, Belarus)
S.V. Petrov (Kazan, RF)
Yu.O. Pospishil (Lviv, Ukraine)
M.D. Rekalov (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.S. Reshetnikova (Kaliningrad, RF)
O.H. Reznikov (Kyiv, Ukraine)
A.M. Romanenko (Kyiv, Ukraine)
A.M. Romaniuk (Sumy, Ukraine)
V.O. Shavrin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.S. Shponka (Dnipro, Ukraine)
H.H. Skibo (Kyiv, Ukraine)
I.V. Sorokina (Kharkiv, Ukraine)
S.I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)
K.D. Zacharowski (Frankfurt, Germany)
T.D. Zadorozhna (Kyiv, Ukraine)
S.M. Zavhorodniy (Zaporizhzhia, Ukraine)
D.D. Zerbino (Lviv, Ukraine)

Науково-практичний медичний журнал Запорізького державного медичного університету

Заснований у жовтні 2004 р.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 20604-10404
від 27.02.2014 р.
Передплатний індекс – 95911.

Атестований

як наукове фахове видання України категорії «А», в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт доктора філософії, доктора та кандидата наук. Галузь знань – охорона здоров'я (22); спеціальності: медицина – 222, педіатрія – 228, стоматологія – 221, технології медичної діагностики та лікування – 224 (наказ МОН України № 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений до

WEB OF SCIENCE™

та інші міжнародні наукометричні бази даних. Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 6 від 15.12.2020 р.
Підписано до друку
23.12.2020 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Технічний редактор
Ю.В. Полупан

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pat.zsmu.edu.ua>

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18
e-mail: xpresszp@gmail.com
Свідоцтво про державну реєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x84/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6. Тираж 200 прим.
Зам. № 12/20.

Pathologia

Volume 17 No. 3 September – December 2020

Scientific Medical Journal. Established in October 2004
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pat.zsmu.edu.ua>

Вибір редакції

Джордж Контгеоргос

Різноманіття освіти з патології у світі та перспективи Міжнародної академії патології

Оригінальні дослідження

Захарцева Л. М., Яновицька М. О.

Пухлиноінфільтруючі лімфоцити при тричі негативних карциномах молочної залози

Серік С. А., Сердобінська-Канівець Е. М., Бондар Т. М.

Циркулювальні мікроРНК у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

Солов'юк О. А., Кулинич Р. Л.

Вплив дапагліфлозину на структурно-функціональні властивості артеріальних судин у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням

Коваль С. М., Снігурська І. О., Юшко К. О.

Філотипи мікробиоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням

Новіков Є. В., Потапенко М. С.

Вплив статинотерапії на серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

Задорожна Т. Д., Коломієць О. В., Туманова Л. Є., Кирихевич С. М.

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі

Труба Я. П., Лазоршинець В. В., Секелік Р. І., Дзюрий І. В., Головенко О. С.

Вибір тактики хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти в поєднанні з дефектом міжшлуночнової перетинки в немовлят

Клевакіна О. Ю., Анікін І. О.

Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

Черній В. І., Штомпель І. В.

Неінвазивний контроль споживання кисню під час інгаляційної анестезії за методом Minimal flow протягом антирефлюксних лапароскопічних утручань

Муравйов П. Т., Запорожченко Б. С., Бородаєв І. Є., Кіричнікова К. П., Шевченко В. Г., Волков В. Б., Хархурі Макрем

Вплив гіпербілірубінемії на інтенсивність болю у хворих на рак панкреатобіліарної зони протягом періопераційного періоду

Фіщенко Я. В., Рой І. В., Владимиров О. А., Кравчук Л. Д., Блонський Р. І.

Наш досвід застосування одностороннього біпортального ендоскопічного поперекового міжтілового спондилодезу (UBLIF) і заднього поперекового міжтілового спондилодезу (PLIF) у лікуванні пацієнтів зі стенозом хребетного каналу поперекового відділу хребта

Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В.

Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки коронарної артерії у хворих із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D

Editorial

282 George Kontogeorgos

The diversity of education in pathology worldwide and perspectives of the International Academy of Pathology

Original research

287 Zakhartseva L. M., Yanovytska M. O.

Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer

295 Serik S. A., Serdobinska-Kanivets E. M., Bondar T. M.

Circulating microRNAs in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus

306 Soloviuk O. A., Kulynych R. L.

Effect of dapagliflozin on the structural and functional properties of arterial vessels in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity

313 Koval S. M., Snihurska I. O., Yushko K. O.

Phlotypes of intestinal microbiotes in patients with arterial hypertension and abdominal obesity

319 Novikov Ye. V., Potapenko M. S.

Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism

325 Zadorozhna T. D., Kolomiets O. V., Tumanova L. Ye., Kylykhevych S. M.

Morphological and immunohistochemical features of placenta in postpartum women with hyperprolactinemia history

332 Truba Ya. P., Lazoryshynets V. V., Sekelyk R. I., Dziuryi I. V., Holovenko O. S.

The choice of tactic for surgical treatment of aortic arch hypoplasia with ventricular septal defect in infants

338 Klievakina O. Yu., Anikin I. O.

Use of early non-invasive artificial ventilation in full term newborns with moderate and severe hypoxic ischemic encephalopathy

344 Chernii V. I., Shtompel I. V.

Non-invasive control of oxygen consumption during inhalation anesthesia of antireflux laparoscopic interventions by the method of Minimal flow

351 Muraviov P. T., Zaporozhchenko B. S., Borodaiev I. Ye., Kirpichnikova K. P., Shevchenko V. H., Volkov V. B., Harhouri Makrem

The effect of hyperbilirubinemia on pain intensity in patients with pancreatobiliary cancer during perioperative period

356 Fishchenko Ia. V., Roy I. V., Vladymirov O. A., Kravchuk L. D., Blonskyi R. I.

Our experience with the use of unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion (UBLIF) and posterior lumbar interbody fusion (PLIF) in the treatment of patients with spinal stenosis of the lumbar spine

363 Nykonenko O. S., Nykonenko A. O., Chmul K. O., Osaulenko V. V.

A study of the degree of inflammatory response of atherosclerotic plaque in the coronary artery in patients with impaired metabolism of homocysteine and vitamin D

Оригінальні дослідження

Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Завгородня О. Ю., Ягмур В. Б., Татарчук О. М., Петішко О. П.

Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей

Гарматіна О. Ю., Розова К. В., Портниченко А. Г.

Гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов експериментальної хронічної церебральної гіперфузії

Токарук Н. С., Попадинець О. Г., Бедей В. І., Гришук М. І., Котик Т. Л.

Морфологія кінцевих відділів підщелепної залози щурів при цукровому діабеті

Огляди

Скляр А. І., Торяник І. І., Осолодченко Т. П., Пономаренко С. В.

Епштейна-Барр вірус і розсіяний склероз

Короленко В. В., Грузєва Т. С.

Особливості стаціонарного лікування пацієнтів із хворобами шкіри та інфекціями, що передаються статевим шляхом

Попович Ю. І., Григор'єва О. А., Таврог М. Л., Іванців О. Р., Попович Н. Р.

Лімфоїдна тканина слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті (огляд літератури)

Клінічний випадок

Ярешко В. Г., Туманський В. О., Міхєєв Ю. О., Кіосов О. М., Стешенко А. О., Ярешко Н. О., Канакі А. В.

Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту

Журавльова Л. В., Сікало Ю. К., Олійник М. О.

Клінічний випадок вторинного остеопорозу у пацієнта з неспецифічним виразковим колітом

Original research

369 Stepanov Yu. M., Zavorodnia N. Yu., Zavorodnia O. Yu., Yahmur V. B., Tatarchuk O. M., Petishko O. P.

Diagnostic accuracy of apoptosis markers in non-alcoholic fatty liver disease in children

378 Harmatina O. Yu., Rozova K. V., Portnychenko A. H.

Histological changes in the hippocampus of both cerebral hemispheres of Wistar and SHR rats under experimental chronic cerebral hypoperfusion

384 Tokaruk N. S., Popadynets O. H., Bedei V. I., Hryshchuk M. I., Kotyk T. L.

Morphology of the submandibular gland's acini of rats in diabetes mellitus

Review

390 Skliar A. I., Torianyk I. I., Osolodchenko T. P., Ponomarenko S. V.
Epstein-Barr virus and multiple sclerosis

402 Korolenko V. V., Gruzieva T. S.

Features of inpatient treatment of patients with skin diseases and sexually transmitted infections

408 Popovych Yu. I., Hryhorieva O. A., Tavroh M. L., Ivantsiv O. R., Popovych N. R.

Mucosa-associated lymphatic tissue of the vermiform appendix in appendicitis

Case report

416 Yaresko V. H., Tumanskyi V. O., Mikheiev Yu. O., Kiosov O. M., Steshenko A. O., Yaresko N. O., Kanaki A. V.

Clinico-morphological diagnostics and surgical treatment of paraduodenal pancreatitis

423 Zhuravlyova L. V., Sikalo Yu. K., Oliinyk M. O.

Clinical case of secondary osteoporosis in patient with ulcerative colitis

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Web of Science: <http://science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jmlst/jlresults.cgi?PC=MASTER&ISSN=2306-8027>

Ulrich's Periodicals Directory (США)

WorldCat (США): http://www.worldcat.org/title/patologia/oclc/260006269&referer=brief_results

The National Library of Medicine (США): http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?v1=1&ti=1,1&SearchArg=Pathologia&Search_Code=JALL&L=None&CNT=25&PID=gATyrKW75IFCFItXUc1ajaR9n&SEQ=20141105025042&SID=3

The National Center for Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101470944>

WORLDWIDE ELIBRARY(США): <http://www.sciary.com/journal-scientific-pathology-article-77962>

getCITED (США): <http://www.getcited.org/pub/103524559>

BASE (Bielefeld Academic Search Engine) (ФНН): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F&type=all&oabooost=1&ling=1&name=&thes=&refid=dcesde&newsearch=1>

JournalTOCs (Великобританія): http://www.journaltoCs.ac.uk/index.php?action=browse&subAction=pub&publisherID=2830&journalID=29710&page=1&userQueryID=&sort=&local_page=1&sortBy=&sortCol=1

CiteFactor (США): http://www.citefactor.org/journal/index/10492/pathologia#.VDJGUWd_smg

Google Scholar (Академія): http://scholar.google.com.ua/scholar?q=%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB+%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F%2C+Pathologia&btnG=&hl=ru&as_sdt=1%2C5&as_ylo=2014&as_vis=1

Index Copernicus (Польща): <http://www.journals.indexcopernicus.com/Pathologia,p5665,3.html>

DOAJ (Великобританія): <https://doaj.org/toc/2310-1237>

The diversity of education in pathology worldwide and perspectives of the International Academy of Pathology

George Kontogeorgos

National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Key words:

special education, pathology, International Academy of Pathology.

Pathologia

2020; 17 (3), 282-286

*E-mail:

gkonto@med.uoa.gr

The article, based on the personal experience of the President of the International Academy of Pathology (IAP), presents the features of three main training programs for pathologists: European, Anglo-Saxon and North-American, applied in accordance with the guidelines of the European Union of Medical Professionals (UEMS), the Royal College of Pathologists (RCPath) and the American Board of Pathology (ABPath), respectively.

Differences in the training of pathologists in different countries are associated with the structure and time of training, the possibilities of financing it, the sub-specialties of pathologists and their accreditation by the commissions for pathology. The minimum training time for pathologists varies in different countries of the world and is: six years (in Sri Lanka), five and a half years (in the countries of the British Commonwealth), four years (in the USA, North American countries, EU countries, Norway, Switzerland, Turkey, Australia, New Zealand), three to five years (in South Africa), two years (in Russia, Armenia, Mongolia, Vietnam, Cambodia), one year (in Ukraine).

The structure of training for resident pathologists is also different. For example, the European system of training pathologists covers such compulsory subjects as clinical and surgical pathology, autopsy, cytopathology, as well as additional (for some sub-specialties) educational disciplines: neuropathology, dermatopathology, pediatric pathology. The Anglo-Saxon system, in addition to clinical and surgical pathology, includes chemical pathology (metabolic medicine), virology, infectious diseases, and optional subjects: hematopathology and biochemistry. Medical microbiology and chemical pathology are also being studied in Arab countries. The North American resident pathologist training system includes surgical pathology, autopsy, forensic medical examination, chemistry, cytopathology, cytogenetics, molecular diagnostics, hematopathology, dermatopathology, neuropathology, virology, infectious diseases, liver pathology, transplant pathology, transfusion medicine. The financial support provided by the Education Committee of the IAP encourages the development of educational programs and the creation of schools in pathology in developing countries, the organization of international Congresses, teleconferences and webinars, and the development of the international program "Goodwill / Visiting / Ambassador". In conclusion, Albert Einstein's statement is given: "Education is not the learning of facts, but the training of the mind to think".

Conclusion. The time has come for an educational revolution. It is necessary to give strength to everyone in order to open channels everywhere to improve education and achieve harmonization of Pathology globally.

Ключові слова:

спеціальна освіта, патологія, Інтернаціональна академія патології.

Патологія. 2020.

Т. 17, № 3(50).
С. 282-286

Різноманіття освіти з патології у світі та перспективи Міжнародної академії патології

Джордж Контогеорґос

На підставі власного досвіду президента Міжнародної академії патології (IAP) наведені особливості трьох основних програм підготовки фахівців-патологів: європейської, англосаксонської та північноамериканської, – що застосовуються відповідно до основних принципів Європейського союзу медичних спеціалістів (UEMS), Королівського коледжу патологів (RCPath) та Американської ради патології (ABPath) відповідно.

Відмінності в підготовці патологів у різних країнах пов'язані зі структурою та часом навчання, можливостями фінансування, субспеціальностями патологів та їхньою акредитацією комісіями з патології. Мінімальний термін навчання патологів різний у різних країнах світу становить 6 років у Шрі-Ланці, 5,5 року – у країнах Британської Співдружності, 4 роки – у США, північноамериканських країнах, країнах ЄС, Норвегії, Швейцарії, Туреччині, Австралії, Новій Зеландії, 3–5 років – у країнах Південної Африки, 2 роки – у РФ, Вірменії, Монголії, В'єтнамі, Камбоджі, 1 рік – в Україні.

Відрізняється також структура навчання резидентів-патологів. Наприклад, європейська система підготовки патологів охоплює такі обов'язкові предмети, як клінічна та хірургічна патологія, аутопсія, цитопатологія, а також додаткові (для деяких субспеціальностей) навчальні дисципліни: нейропатологію, дерматопатологію, дитячу патологію. Англосаксонська система, крім клінічної та хірургічної патології, включає хімічну патологію (метаболічну медицину), вірусологію, інфекційні захворювання та факультативні предмети: гематопатологію та біохімію. В арабських країнах вивчають також медичну мікробіологію та хімічну патологію. Північноамериканська система навчання резидента-патолога включає хірургічну патологію, аутопсію, судово-медичну експертизу, хімію, цитопатологію, цитогенетику, молекулярну діагностику, гематопатологію, дерматопатологію, нейропатологію, вірусологію, інфекційні захворювання, патологію печінки, патологію трансплантата, трансфузійну медицину.

Висвітлено фінансову підтримку, яку надає Комітет з освіти IAP у розвиток освітніх програм і створення шкіл із патології у країнах, що розвиваються; в організацію міжнародних конгресів, телеконференцій і вебінарів; у розвиток міжнародної програми «Доброзичливість / Візит / Посол» («Goodwill / Visiting / Ambassador»). На завершення наведено висловлювання Альберта Ейнштейна: «Освіта – це не вивчення фактів, а підготовка розуму до мислення».

Висновки. Настав час для освітньої революції, потрібно дати сили всім та кожному, щоб усюди відкрити канали для поліпшення освіти, глобальної гармонізації патології.

Многообразие образования по патологии в мире и перспективы Международной академии патологии

Джордж Контогеоргоc

На основании личного опыта президента Интернациональной академии патологии (IAP) представлены особенности трех основных программ подготовки специалистов-патологов: европейской, англосаксонской и североамериканской, – применяемых в соответствии с руководящими принципами Европейского союза медицинских специалистов (UEMS), Королевского колледжа патологов (RCPath) и Американского совета патологии (ABPath) соответственно.

Различия в подготовке патологов в разных странах связаны со структурой и временем обучения, возможностями его финансирования, субспециальностями патологов и их аккредитацией комиссиями по патологии. Минимальный срок обучения патологов разный в разных странах мира и составляет 6 шесть лет в Шри-Ланке, 5,5 года – в странах Британского содружества, 4 года – в США, североамериканских странах, странах ЕС, Норвегии, Швейцарии, Турции, Австралии, Новой Зеландии, 3–5 лет – в странах Южной Африки, 2 года – в РФ, Армении, Монголии, Вьетнаме, Камбодже, 1 год – в Украине.

Отличается также структура обучения резидентов-патологов. Например, Европейская система подготовки патологов охватывает такие обязательные предметы, как клиническая и хирургическая патология, аутопсия, цитопатология, а также дополнительные (для некоторых субспециальностей) учебные дисциплины: нейропатологию, дерматопатологию, детскую патологию. Англосаксонская система, кроме клинической и хирургической патологии, включает химическую патологию (метаболическую медицину), вирусологию, инфекционные заболевания и факультативные предметы: гематопатологию и биохимию. В арабских странах также изучают медицинскую микробиологию и химическую патологию. Североамериканская система обучения резидента-патолога включает хирургическую патологию, аутопсию, судебно-медицинскую экспертизу, химию, цитопатологию, цитогенетику, молекулярную диагностику, гематопатологию, дерматопатологию, нейропатологию, вирусологию, инфекционные заболевания, патологию печени, патологию трансплантата, трансфузионную медицину.

Показана финансовая поддержка, которую оказывает Комитет по образованию Интернациональной академии патологии в развитие образовательных программ и создание школ по патологии в развивающихся странах; в организацию международных конгрессов, телеконференций и вебинаров; в развитие международной программы «Доброжелательность / Визит / Посол» («Goodwill / Visiting / Ambassador»). В завершение приведено высказывание Альберта Эйнштейна: «Образование – это не изучение фактов, а подготовка разума к мышлению».

Выводы. Настало время для образовательной революции, нужно дать силы всем и каждому, чтобы повсюду открыть каналы для улучшения образования и глобальной гармонизации патологии.

Education is a systematic teaching process, which aims to raise interest and inspiration for knowledge and rational thought, and to develop intelligence by obtaining the necessary training on the basic principles and rules of a cognitive subject. As a rule, education is the process of acquiring knowledge and skills by attending a formal school, college or university. The rapid technological progress, which has caused a huge impact on all aspects of modern civilization, has also unsurprisingly affected education.

In parallel to Anatomy, Pathology has developed from the early studies by Leonardo da Vinci, Galen, Michelangelo and Andreas Vesalius. The knowledge of Anatomy has gradually provided detailed description of organ and tissue alterations, thus contributing and helping establish Anatomic Pathology. The specialty evolved alongside surgery, the use of microscope, histochemical stains, etc. The dramatic evolution of Pathology during the recent decades is attributed to the rapid advances in diagnostics, including applications of immunohistochemistry and molecular techniques.

During my 10-year tenure as Executive Board Member of the International Academy of Pathology (IAP) and for the last two years as President, I traveled to many countries, mostly outside of Europe and North America. I had the chance to participate in educational activities, to meet with many pathologists and acquire knowledge about education in pathology, which I found heterogeneous across the globe, due to the extensive knowledge spectrum of this specialty. Most differences relate to the

structure of training, duration, funding, sub-specialties and accreditation of title of specialty, awarded by the boards of Pathology in different countries.

The main training programs for obtaining the title of specialty in Pathology and issuing license for practicing are three: The European, the Anglo-Saxon and the North-American, applied in accordance with the guidelines of the Union of European Medical Specialists (UEMS) [1], the Royal College of Pathologists (RCPath) [2] and the American Board of Pathology (ABPath) [3], respectively.

The European system is implemented in accordance with UEMS guidelines for EU and EFTA (European Free Trade Association) countries. The UEMS council includes representatives from the EU, Norway, Switzerland and Turkey. Specialization in Pathology encompasses the following subjects: Surgical Pathology, Autopsy and Cytopathology. The minimum resident's training time is 4 years. In addition, there are some subspecialties requiring additional training, such as Neuropathology, Dermatopathology, Pediatric and Forensic Pathology. In the majority of the Balkan and Eastern European countries the educational system of the resident's training program is more or less in accordance with the UMS regulations.

The minimum training time for a pathologist in Russia is two years (residency) [4], in Ukraine – one year (internship) [5]. At this time, the doctor receives basic knowledge of pathological anatomy at the University department and practical training at the pathologoanatomical department of the clinical hospital. In further work in Ukraine, a pa-

Ключевые слова:
специальное образование, патология, Интернациональная академия патологии.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 282-286

thologist is obliged to take advanced training courses and pass the qualifying exam at the Academy of Postgraduate Education every three years, there is an opportunity to improve his diagnostic qualifications in a two-four-year clinical residency [5]. The sub-specialization of pediatric pathological anatomy has been accepted. A pathologist in Ukraine and Russia performs pathomorphological diagnostics of biopsies and surgical material, as well as pathological autopsies of deceased patients; forensic pathology is handled by doctors – forensic medical experts. In Ukraine and RF, cytology is separated from pathological diagnostics, cytological diagnostics is carried out by cytologists of clinical laboratories of hospitals.

The Anglo-Saxon educational system is mostly in accordance with the UEMS guidelines. In addition to Surgical Pathology the system includes: Chemical Pathology (Metabolic Medicine) and Medical Microbiology or Virology and Infectious Diseases (CIT). The duration of a resident's training is 5–5½ years which includes 2 out of 3 optional items (Microbiology, Hematology and Biochemistry) for obtaining the title of FRCPATH [6]. Chemical Pathology and Microbiology are also applied in most British Commonwealth Nations and additionally in Arab countries. In some of these countries, in the examinations for the FRCPATH qualification degree, a representative examiner of the Royal College of Pathologists of the UK participates.

For accreditation of specialty title from the American Board of Pathology, the North American education system combines Anatomic with Clinical Pathology. The resident's training includes: Twenty-five months in Anatomic Pathology, 18 months in Clinical Pathology and 5 months in a selective topic, totaling 48 months. The training in Pathology includes 15 months Surgical Pathology, 3 months Autopsies, 1 month Forensics, 3 months Cytopathology, 2 months Dermatopathology and 1 month Neuropathology, totally 25 months. The training in Clinical Pathology includes: one month Chemistry, 1 month Cytogenetics, 4 months Laboratory Hematology – Hematopathology, 1 month Liver Pathology, 1 month Medical Kidney – Transplant Pathology, 2 months Microbiology, 1 month Molecular Diagnostics, 2 months Transfusion Medicine and 5 months Senior rotations, totally 18 months [7]. However, due to the evolution of diagnostics and training requirements there are several ongoing updates. Cytopathology is an integral part of education and exercise in Pathology. In Europe and North America, qualified technicians screen the PAP test smears and the abnormal slides are forwarded to expert pathologists, who are responsible to make diagnoses and have the authorization to sign the reports. In the UK, the training time of pathologist residents in PAP test is progressively reduced due to its replacement by the National screening HPV DNA test program. As a result, there is a shortage of position for technicians – PAP test screeners, who are reassigned to other laboratory disciplines. In the Anglo-Saxon and North American countries, Clinical Chemistry is in danger of extinction, because this part of the practice is gradually invaded by PhD holders.

Regarding the education in pathology, there are several differences among other countries. The training in Brazil lasts for 3 years and there are preliminary examinations for candidates. For example, in the year 2018

there were 8 candidates for 4 positions. As it happens in many other countries, trainees have to pay tuition fees. The pathology training in Sri Lanka includes Surgical Pathology, Autopsies and Cytology, and the duration is 6 years. No official subspecialty exists. After the 2nd year of training, the residents are tested to obtain the Diploma in Pathology. After the 6th year, they undergo examinations to obtain the title of MD in Pathology. To get a position as senior registrar, one additional year of training abroad (UK, USA or Australia) is required. Malaysia discourages training abroad, because many pathologists stay permanently abroad once offered a position and never come back to their country. As a rule, European and North American countries are in favor of receiving trained pathologists, thus saving money for education, which is costly. Pathology training in Australia and South Pacific Islands is difficult, for these are remote islands, are many miles far from Australia and New Zealand and transportation is very difficult. For Diploma in Pathology 2 years training are required and for Master Diploma in Pathology another 2 years. There is a dramatic shortage of specialized pathologists in this area: currently, there are 10 residents and 6 specialized pathologists in Fiji Islands, and 1 Pathologist in each of Samoa and Tonga Islands. Pathology in sub-Saharan Africa is very diverse. There are 9 Universities in South Africa, and 1 University each in Botswana, Namibia, Zambia, Malawi, 2 Universities in Zimbabwe, whereas none in Swaziland and Lesotho. Depending on the country, the resident training program lasts 3–5 years. For South Africa the specialist title is: FRCPATH (College of Pathology, South Africa) [8]. In this country, there are 160 registered Anatomic Pathologists for about 50 million populations, only 50 of them employed in the public sector. The pathology training in countries, such as Vietnam, Cambodia, Armenia and Mongolia lasts only 2 years and trainees have to pay a tuition fee.

Continuous developments of techniques and methods in cell and tissue diagnostics, as well as the introduction of new entities in the classification of neoplasms, have contributed to the enrichment of the knowledge spectrum of Pathology. Therefore, continuous education that maintains competence and learning about new developing areas has become mandatory. For this reason, in addition to formal studies, alternative education has to play a dynamic role. "Alternative education" refers to a teaching and learning system that is inconsistent with the standard curriculum of knowledge. The necessity arose from the specter of communities with particular social habits or religious orientations evolving along completely different tangents than the widely accepted mainstream. Alternative Education can be considered to be the education provided by religious, or even musical, schools which are associated with a number of specific approaches to teaching and learning. While considered "alternative education systems" today, they have existed since ancient times with the Peripatetic School by Aristotle being the most representative classical example. The Peripatetic School was founded by Aristotle in 335 B.C. in Greece along the lines of the Athens School of Plato. At the School of Plato, all candidates were eligible for admission, apart from those who were "ignorant in geometry", according to the inscription on the lintel: "ΜΗΔΕΙΣ ΑΓΕΩΜΕΤΡΗΤΟΣ

ΕΙΣΙΤΩ ΜΟΙ ΤΗ ΘΥΡΑ”, meaning “Let no one ignorant of geometry enter”. In the famous fresco of Raphael “*The School of Athens*”, Aristotle and Plato, together with the stoic Socrates, the nihilist Diogenes, the atheist Epicurus, the polymath Averroes (Ibn Rushd) and others were symbolically illustrated; all of them were eligible to enter the School of Athens.

We believe the time has come for an educational revolution, in order to give power and strength to everyone, by opening more channels, in order to improve education and harmonization of Pathology globally and make it possible everywhere. As it is true nowadays, continuing education is desirable by and applicable to all. This concept that incorporates a wide variety of learning tools and systems it is considered as lifelong learning. Congresses, conferences, and other educational activities such as lessons, slide seminars, short and long courses, etc. could be considered as parts of the alternative education. However, some questions remain: “Do all pathologists have the chance to attend?” “How can countries not developed in Pathology be assisted”? The IAP is generous by allocating and distributing funds through the Education Committee to support a wide range of educational activities and programs for developing countries, mostly those that are undeserved in Pathology [9]. IAP provides assistance for organizing local conferences, it develops schools of Pathology in third-world countries, allocates funds for individual pathologists and financing the Goodwill / Visiting / Ambassador Program. In addition, IAP is very keen in encouraging webinars.

The procedure for setting up congresses, financially supported by the IAP Education Committee, is as follows: The Congress is organized in a country moderated by an IAP Division. Among the invited speakers, internationally recognized pathologists are included to give plenary and keynote lectures, thus providing updates and new information on the areas of their expertise. The local pathologists are encouraged and motivated to participate. In addition, business meetings and workshops taking place during the conference which discuss and propose ways to improve education are welcomed.

Schools of Pathology have been established by the British Academy of Pathology in Bosnia, Sri Lanka and the Arab region. The necessity arose from the inability of women pathologists originating from these countries to travel unaccompanied to England.

The IAP Goodwill / Visiting / Ambassador program is a very important educational tool [10]. The procedure is as follows: An expert pathologist visits a country of IAP Division or a country of a not yet formed Division. The nominated pathologist offers educational activities on the topics of his/her expertise, in a way that addresses the needs of the visited country. The nominated pathologist is free to develop and propose a custom-fit, intensive training program, also undertaking other parallel activities, such as consultation on selected cases, technical assistance and anything else needed by the pathologists of the visited country. The visit lasts 4–6 days.

Other ways of support by the IAP include bursaries, mostly to junior pathologists to cover travel and accommodation cost for attending an International Congress of the IAP (necessary requisition is to submit an abstract)

and reduced registration fee to all IAP members. Finally, IAP welcomes new National Divisions, encouraging third-world countries to increase the time of training in Pathology to 4 years in order to be eligible to form their own IAP Division. In addition, the use of modern educational tools, including teleconferences and webinars are encouraged. There are several advantages with these instrumental facilities, including real-time broadcasting, direct contact with the presenter by a web camera and communication through a chat-room. The individuals, who participate can store and archive the presentations in their computer to retrieve them later-on or review the slides anytime. The benefits for the attendees are important. The attendance is open to invited subscribers, no registration fee is required, there is real-time active participation, and the participants can raise questions and actively join in the discussion. Finally, but the most importantly, there is no cost for travel and accommodation.

It seems reasonable to assume that the time has come for an educational revolution, in order to give power and strength to everyone, by opening more channels to improve education and harmonize Pathology, in order to make it possible everywhere. Harmonization of Pathology around the globe is desirable, in order to achieve free movement of pathologists without borders and without need for additional proficiency examinations for accreditation of an acquired specialty title. However, the achievement of this goal is a hope for the future. Nevertheless, it is important to keep always in mind the saying of Albert Einstein: “Education is not the learning of facts, but the training of the mind to think”.

Conflicts of interests: author has no conflict of interests.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2019
Після доопрацювання / Revised: 09.10.2020
Прийнято до друку / Accepted: 12.10.2020

Information about the author:

Kontogeorgos George, MD, PhD, Professor, Research Associate at the Department of Pathophysiology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece; Visiting Professor at the University of Toronto, Canada.

Відомості про автора:

Контгеорґос Джордж, д-р мед. наук, професор, науковий співробітник каф. патологічної фізіології, Афі́нський національний університет імені Каподистрії, Греція; запрошений професор Університету Торонто, Канада.

Сведения об авторе:

Контгеорґос Джордж, д-р мед. наук, профессор, научный сотрудник каф. патологической физиологии, Афинский национальный университет имени Каподистрии, Греция; приглашенный профессор Университета Торонто, Канада.

References

- [1] European Union of Medical Specialists (UEMS). <https://www.uems.eu/>
- [2] Royal College of Pathologists. <https://www.rcpath.org/>
- [3] American Board of Medical Specialties. (n.d.). *American Board of Pathology*. <https://www.abms.org/member-boards/contact-an-abms-member-board/american-board-of-pathology/>

- [4] Balakhonov, A. V., Maevskaya, V. A., Stroev, Yu. I., Khanikatt, S. G., & Churilov, L. P. (2009). Rossiiskoe i zarubezhnoe meditsinskoe obrazovanie: Bolonskii protsess i nash opyt [Russian and Foreign Medical Education: Bologna's Process and Our Experience]. *Akkreditatsiya v obrazovanii*, (30), 26-35. [in Russian].
- [5] Ukrainian Medical Council. *Medical education in Ukraine*. <https://mcu.org.ua/medicinskoe-obrazovanie-v-ukraine/>
- [6] The Royal College of Pathologists. (n.d.). *Examinations*. <https://www.rcpath.org/trainees.html>
- [7] Duke University School of Medicine. (n.d.). *Residency program*. Duke Pathology. <https://pathology.duke.edu/education/residency-program>
- [8] The Colleges of Medicine of South Africa. (n.d.). *The College of Pathologists: C PATH (CMSA)*. https://www.cmsa.co.za/view_college.aspx?collegeid=17
- [9] Dahlstrom, J. (2020, March). *IAP Education*. The International Academy of Pathology. <https://www.iapcentral.org/current-activities/iap-education-chair-home-page>
- [10] The International Academy of Pathology. (n.d.) *IAP Ambassadors*. <https://www.iapcentral.org/current-activities/iap-ambassadors>

Пухлиноінфільтруючі лімфоцити при тричі негативних карциномах молочної залози

Л. М. Захарцева *, А.С.Е.Ф., М. О. Яновицька  А.В.С.Д

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна,

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінювання прогностичного значення пухлиноінфільтруючих лімфоцитів при тричі негативних карциномах молочної залози, що не мають рецепторів до естрогена, прогестерону й ампліфікації Her2. Група тричі негативних карцином має гірші показники виживаності порівняно з іншими молекулярними підгрупами раку молочної залози, але одночасно вона є дуже гетерогенною, а тому потребує пошуку додаткових прогностичних факторів для уточнення прогнозу пацієнтів.

Матеріали та методи. У ретроспективне дослідження включили 350 зразків біопсій та операційного матеріалу пацієнтів із тричі негативними карциномами молочної залози I–III стадій, що не отримували хіміотерапію. Середній період спостереження становив 3,8 року для показника загальної виживаності та 3,2 року – для показника безрецидивної виживаності. Для оцінювання прогностичного значення пухлиноінфільтруючих лімфоцитів побудували криві виживаності Каплана–Мейєра з логранковим тестом, а також виконали однофакторний і багатфакторний регресійний аналіз за пропорційною моделлю ризиків Кокса.

Результати. Криві виживаності Каплана–Мейєра показали статистично вірогідний взаємозв'язок між пухлиноінфільтруючими лімфоцитами та загальною, безрецидивною виживаністю з загальною тенденцією до поліпшення цих показників для карцином із високим вмістом лімфоцитів. За побудованою моделлю пропорційних ризиків Кокса, пухлини, що мають велику кількість пухлиноінфільтруючих лімфоцитів, статистично вірогідно мають кращі показники загальної та безрецидивної виживаності (порівняно з пухлинами, що мають малу кількість пухлиноінфільтруючих лімфоцитів). Каппа-коефіцієнт дорівнював 0,79, що вказує на високий рівень погодженості між патологами під час оцінювання гістологічного матеріалу.

Висновки. Велика кількість пухлиноінфільтруючих лімфоцитів при тричі негативних карциномах молочної залози статистично вірогідно пов'язана з кращими показниками їхньої загальної та безрецидивної виживаності. Оцінювання пухлиноінфільтруючих лімфоцитів швидко та не потребує додаткової підготовки, що робить цей прогностичний маркер зручним для використання.

Ключові слова:

тричі негативний рак молочної залози, пухлиноінфільтруючі лімфоцити, мікрооточення пухлини, прогноз.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 287-294

*E-mail: lmzakhartseva@gmail.com

Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer

L. M. Zakhartseva, M. O. Yanovytka

The aim of this retrospective study is to assess the prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast carcinomas that lack both estrogen, progesterone receptors and Her2 amplification. The group of triple negative carcinomas has worse survival rates than other molecular subgroups of breast cancer, but at the same time it is very heterogeneous, and therefore requires the search for additional prognostic factors to improve the prognosis of patients.

Materials and methods. The study included 350 samples of biopsies and surgical material from patients with stage I–III triple negative breast cancer who had not previously received chemotherapy. The median follow-up was 3.8 years for overall survival and 3.2 years for relapse-free survival. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes was evaluated by Kaplan–Meyer survival curves with a log-rank test, and one- and multifactor regression analysis according to the proportional risks Cox model.

Results. Kaplan–Meier survival curves showed statistically significant relationships between tumor-infiltrating lymphocytes and overall and recurrence-free survival with a general trend to improve data for tumors with high lymphocyte volume. Proportional risks Cox model showed that tumors with a high number of tumor-infiltrating lymphocytes have statistically significantly better overall and recurrence-free survival rates (compared with tumors with a low number of tumor-infiltrating lymphocytes). The Kappa coefficient for interobserver variability was 0.79. It indicates a high level of agreement between pathologists in the evaluation of histological material.

Conclusions. The high number of tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancers is statistically significantly associated with better overall and recurrence-free survival rates. Assessment of tumor-infiltrating lymphocytes is rapid and does not require additional training, which makes this prognostic marker convenient to use.

Key words:

triple negative breast cancer, tumor infiltrating lymphocytes, tumor microenvironment, prognosis.

Pathologia 2020; 17 (3), 287-294

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при трижды негативном раке молочной железы

Л. М. Захарцева, М. А. Яновицкая

Цель работы – оценка прогностического значения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при трижды негативных карциномах молочной железы, не имеющих рецепторов к эстрогену, прогестерону и амплификации Her2.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, микроокружение опухоли, прогноз.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 287-294

Группа трижды негативных карцином имеет худшие показатели выживаемости по сравнению с другими молекулярными подгруппами рака молочной железы, но одновременно она очень гетерогенна, а потому требует поиска дополнительных прогностических факторов для уточнения прогноза пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 350 образцов биопсий и операционного материала пациентов с трижды негативными карциномами молочной железы I–III стадий, не получавших химиотерапию. Средний период наблюдения составил 3,8 года для показателя общей выживаемости и 3,2 года для показателя безрецидивной выживаемости. Для оценки прогностического значения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов построены кривые выживаемости Каплана–Мейера с логранковым тестом, а также проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ по пропорциональной модели рисков Кокса.

Результаты. Кривые выживаемости Каплана–Мейера показали статистически достоверную взаимосвязь между опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами и общей, безрецидивной выживаемостью с общей тенденцией к улучшению данных показателей для карцином с высоким содержанием лимфоцитов. По построенной модели пропорциональных рисков Кокса, опухоли, имеющие большое количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, статистически достоверно имеют лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости (по сравнению с опухолями, которые имеют низкое количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов). Каппа-коэффициент составил 0,79, что указывает на высокий уровень согласованности между патологами при оценке гистологического материала.

Выводы. Большое количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при трижды негативных карциномах молочной железы статистически достоверно связано с лучшими показателями их общей и безрецидивной выживаемости. Оценка опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов быстрая, не требует дополнительной подготовки, что делает этот прогностический маркер удобным для использования.

Рак молочної залози (PM3) – глобальна онкологічна проблема у світі за показниками захворюваності та смертності. Тричі негативний рак молочної залози (ТНР), в якому відсутня експресія рецепторів естрогену, прогестерону та людського епідермального фактора росту 2 (HER2), має найгірші показники виживаності [1,2] та вищий рівень мутаційного навантаження порівняно з іншими молекулярними підтипами PM3 [3]. Можливості в лікуванні таких пацієнтів залишаються обмеженими, незважаючи на загальний прогрес щодо засобів терапії PM3 [4]. Серед осіб із тричі негативними карциномами є пацієнти зі сприятливим прогнозом. Це зумовлює необхідність використання додаткових факторів для уточнення прогнозу. В цьому аспекті викликають інтерес пухлиноінфільтруючі лімфоцити (ПІЛ), які є частиною пухлинного мікрооточення.

Підвищена кількість ПІЛ характерна для тричі негативних карцином [5], і в цьому контексті імунотерапія також є актуальною темою досліджень як можлива додаткова опція лікування таких хворих [6].

Більшість досліджень імунного інфільтрату пов'язані з оцінюванням саме їхнього імуністохімічного профілю [7–9], морфологічне дослідження залишається дещо другорядним. Частково це можна пояснити розвитком комерційних програм, як-от *Immunoscore* (підраховує інтенсивність специфічного лімфоцитарного інфільтрату, зокрема CD3+ та CD8+, використовуючи комп'ютеризовані програми [10]; нині її використовують для вивчення раку товстої кишки [11]). Саме простота та легкість дослідження ПІЛ на гематоксилін-еозиновому скельці роблять цей прогностичний фактор пріоритетним.

Мета роботи

Оцінювання прогностичного значення пухлиноінфільтруючих лімфоцитів при тричі негативних карциномах молочної залози, що не мають рецепторів до естрогена, прогестерону й ампліфікації Her2.

Матеріали і методи дослідження

Обрали 350 зразків від пацієнтів зі встановленим діагнозом тричі негативного раку молочної залози, що перебували на лікуванні в Київському міському клінічному онкологічному центрі протягом 2010–2018 рр. Стадію встановили згідно з сьомим виданням TNM класифікації злоякісних пухлин [12]. Пацієнтів із 4 стадією захворювання та іншими злоякісними пухлинами виключили з дослідження. Рак молочної залози визначений як тричі негативний за відсутності імуністохімічної експресії рецепторів естрогену (Clone EP1, Dako, USA), рецепторів прогестерону (Clone PgR 636, Dako, USA) та Her2 (Clone SP3, ThermoScientific, USA). Гістологічне дослідження виконували для біопсій та операційного матеріалу пацієнтів, які не отримували специфічне лікування.

ПІЛ оцінили згідно з рекомендаціями, що розроблені Міжнародною робочою групою з питань ПІЛ [13]. Вивчали тільки стромальні ПІЛ у ділянці інвазивної пухлини та лише як одноядерний інфільтрат, гранулоцити не оцінювали. Кількість стромальних ПІЛ визначили у відсотках щодо площі стромального компонента. Останній визначили як безперервний параметр з приростом 5 % і поділили на групи А (0–9 %), В (10–40 %) і С (41–100 %). Брали до уваги середні значення стромальних ПІЛ, не зосереджуючись на «гарячих точках». Усі зразки проаналізували два патологи, яким не надавали клінічну інформацію про пацієнтів. Додаткові гістопатологічні параметри, які оцінювали: ступінь диференціювання, гістологічний підтип, наявність некрозу, дуктальної або лобулярної карциноми *in situ* (DCIS або LCIS), визначення Ki-67. Дані наведені в таблиці 1.

Дослідження погоджене комісією з питань біоетичної експертизи (експертний висновок від № 108 від 01.02.2018 р.).

Статистичний аналіз виконали за допомогою програмного пакета EZR 1,35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [14]. Коефіцієнт Каппа Коена використано

стали для обчислення узгодженості між патологами. Для побудови кривих виживаності використали метод Каплана–Мейєра з логранковим тестом. Модель пропорційних ризиків Кокса застосували для обчислення одноваріантних і багатоваріантних коефіцієнтів ризику (HR) для параметрів із довірчим інтервалом 95 % (CI). Інформаційний критерій Акаїке (ІКА) використали для обрання мінімального набору параметрів для багатфакторного аналізу. Р-значення менше ніж 0,05 вважали значущими. Груповий розподіл для ПІЛ виконали до статистичного аналізу.

Результати

У дослідження залучили 350 пацієнтів. У деяких випадках (n = 29) було занадто мало інвазивного компонента або недостатньо клінічної інформації, тому їх виключили. Отже, вивчили матеріал 321 пацієнта, з-поміж них 71 хворий помер, 102 особи мали рецидив захворювання. Середній період спостереження становив 3,8 року (діапазон – від 0,3 до 9,3) для загальної виживаності та 3,2 (діапазон – від 0,2 до 9,3) для безрецидивної виживаності.

За кількістю лімфоцитів пухлини класифікували на групи: А – відсутні або невелика кількість ПІЛ, n = 38; В – середня кількість ПІЛ, n = 169; С – висока кількість ПІЛ, n = 114 (рис. 1–3).

Трирічна виживаність пацієнтів для групи С становила 89,4 %, для групи В – 80,5 %, для групи А – 73,6 % (p = 0,001). Безрецидивна трирічна виживаність для групи С дорівнювала 77,6 %, для групи В – 69,9 %, для А групи – 57,9 % (p = 0,03) (рис. 4, 5). За кривими виживаності Каплана–Мейєра, різниця за загальною та безрецидивною виживаністю пацієнтів групи А, В і С статистично вірогідна.

В одноваріантному регресійному аналізі за моделлю Кокса, високий показник ПІЛ (40–100 %, група С) мав статистично вірогідне прогностичне значення з кращими показниками загальної (ВР 0,4, 95 % ДІ 0,19–0,86, p = 0,019) і безрецидивної виживаності (ВР 0,42, 95 % ДІ 0,22–0,78, p = 0,005). Однак щодо групи В (ПІЛ 10–40 %) не виявили статистично вірогідну різницю як прогностичний фактор для загальної (ВР 0,74, 95 % ДІ 0,38–1,44, p = 0,370) і безрецидивної (ВР 0,65, 95 % ДІ 0,38–1,15, p = 0,140) виживаності (табл. 2).

Під час багатфакторного аналізу з використанням інформаційного критерію Акаїке для відбору найбільш значущих прогностичних ознак розмір пухлини (pT), регіональні лімфатичні вузли (pN) та пухлиноінфільтруючі лімфоцити обрали як параметри, що статистично вірогідно пов'язані з загальною та безрецидивною виживаністю. Інші параметри (вік, ступінь диференціювання пухлин і гістологічний підтип) не визначені як прогностичні фактори після поетапного відбору параметрів (табл. 3).

За мультифакторним аналізом, пухлини, що мають велику кількість ПІЛ (41 % і більше), статистично вірогідно мають кращі показники загальної (ВР 0,42, 95 % ДІ 0,19–0,91, p = 0,029) та безрецидивної (ВР 0,50, 95 % ДІ 0,26–0,95, p = 0,036) виживаності.

Пухлини групи В (із кількістю ПІЛ 10–40 %) не показали статистично вірогідних значень впливу ПІЛ

Таблиця 1. Загальна характеристика гістологічних параметрів пухлин і лікувальних процедур

Параметр	Кількість	
	n (321)	%
Вік		
≤40	30	9,4
>40<60	159	49,5
>60	132	41,1
Стадія		
I	78	24,3
II	163	50,8
III	80	24,9
pT (пухлина)		
pT1	97	30,2
pT2	183	57,0
pT3	17	5,3
pT4	24	7,5
pN (лімфатичні вузли)		
pN0	178	55,5
pN1	81	25,2
pN2	40	12,5
pN3	17	5,2
pNx	5	1,6
Гістологічний тип		
NST (неспецифічний тип)	282	87,9
Дольковий	14	4,4
Папілярний	9	2,8
З медулярним патерном	9	2,8
Інші	7	2,1
Ступінь диференціювання		
G1	1	0,3
G2	189	58,9
G3	114	35,5
Не визначено	17	5,3
Ki-67		
≤15 %	15	4,7
>16 %≤30 %	65	20,2
>30 %	190	59,2
Не визначено	51	15,9
Некроз		
Так	118	36,8
Ні	203	63,2
ПІЛ		
A (0–10 %)	38	11,8
B (10–40 %)	169	52,6
C (40–100 %)	114	35,5
DCIS (LCIS)		
Так	20	6,2
Ні	301	93,8
Неоад'ювантна хіміотерапія		
Так	136	42,4
Ні	185	57,6
Оперативне втручання		
Органозберігальна операція	168	52,3
Мастектомія	153	47,7
Ад'ювантна хіміотерапія		
Так	296	92,2
Ні	25	7,8
Променева терапія		
Так	292	91
Ні	29	9

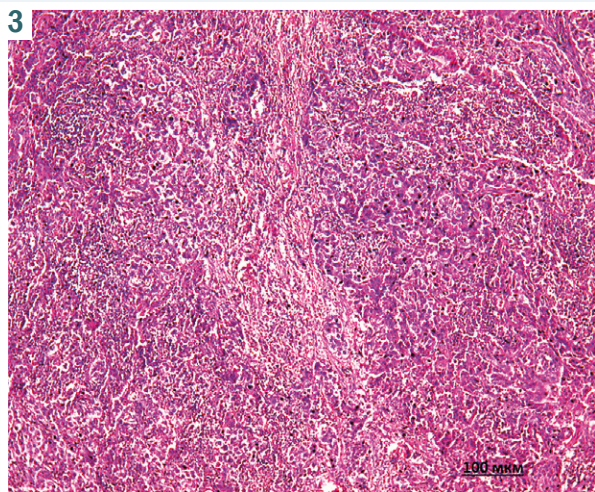
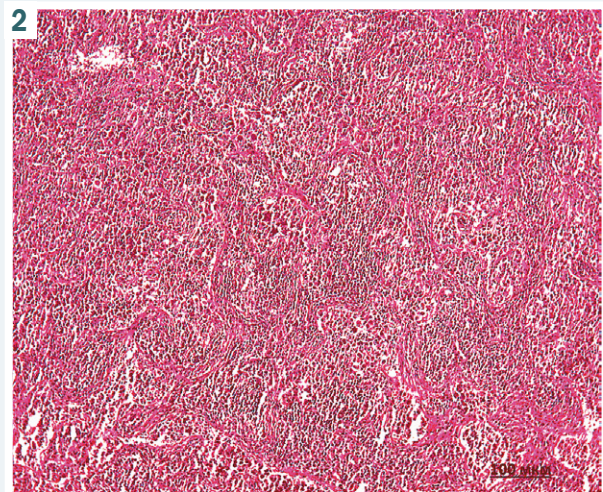
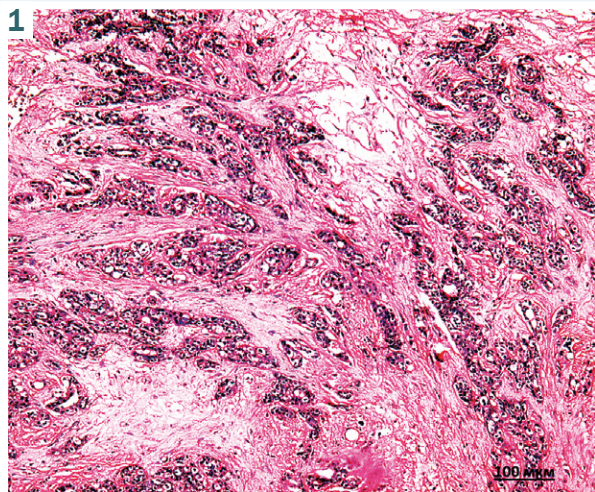


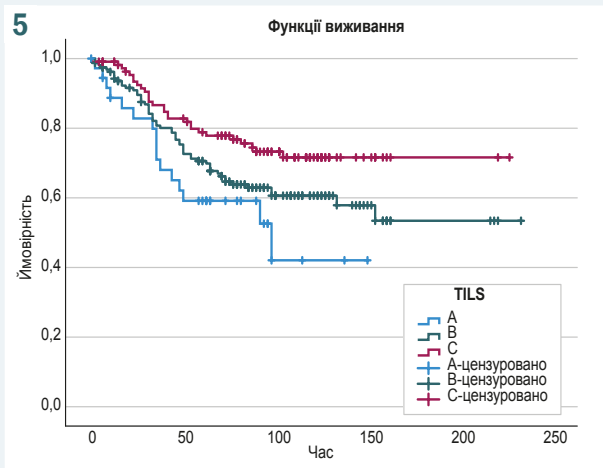
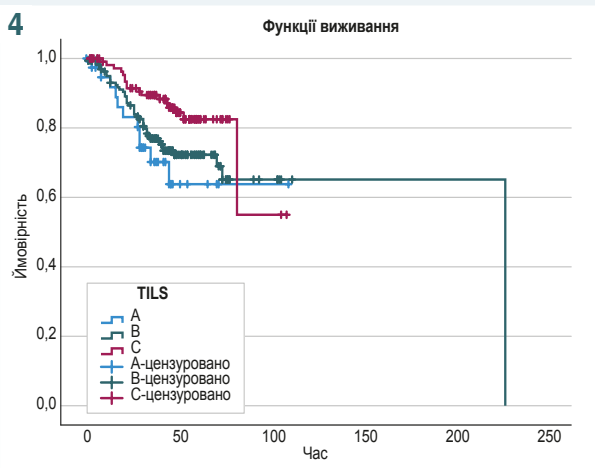
Рис. 1. Інвазивна карцинома молочної залози, неспецифічна, група А (0–10 %) за кількістю пухлиноінфілюючих лімфоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. Шб.: ×10.

Рис. 2. Інвазивна карцинома молочної залози, неспецифічна, група В (10–40 %) за кількістю пухлиноінфілюючих лімфоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. Шб.: ×10.

Рис. 3. Інвазивна карцинома молочної залози, неспецифічна, група С (40–100 %) за кількістю пухлиноінфілюючих лімфоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. Шб.: ×10.

Рис. 4. Крива Каплана–Мейера (загальна виживаність), стратифікована за групою ПІЛ, $p = 0,03$.

Рис. 5. Крива Каплана–Мейера (безрецидивна виживаність), стратифікована за групою ПІЛ, $p = 0,01$.



як прогностичного фактора на загальну (ВР 0,68, 95 % ДІ 0,35–1,35, $p = 0,275$) і безрецидивну (ВР 0,75, 95 % ДІ 0,42–1,33, $p = 0,335$) виживаність порівняно з групою А.

Інтенсивний лімфоцитарний інфільтрат (41 % і більше) – незалежний прогностичний фактор для загальної та безрецидивної виживаності, вказує на сприятливіший прогноз.

Коефіцієнт Каппа дорівнював 0,79, що свідчить про високий рівень узгодженості між двома патологами, які вивчали препарати.

Обговорення

Мікросередовище пухлини відіграє важливу роль у прогресії пухлин [15]. Пухлиноінфілюючі лімфоцити

Таблиця 2. Одноваріантний регресійний аналіз за моделлю Кокса прогностичного значення ПІЛ для загальної та безрецидивної виживаності для тричі негативного раку молочної залози

Параметр	Загальна виживаність			Безрецидивна виживаність		
	Коефіцієнт відносного ризику (ВР)	95 % довірчий інтервал коефіцієнта відносного ризику (ДІ)	р-значення	Коефіцієнт відносного ризику (ВР)	95 % довірчий інтервал коефіцієнта відносного ризику (ДІ)	р-значення
Вік			0,097			0,580
<40	референтний			референтний		
40–60	1,2	0,38–2,14	0,827	0,9	0,47–3,04	0,705
>60	1,47	0,61–3,28	0,428	1,41	0,57–3,75	0,425
Ступінь диференціювання						
II	референтний			референтний		
III	1,09	0,65–1,47	0,916	0,98	0,66–1,81	0,738
Гістологічний підтип			0,637			0,321
Долькова карцинома	референтний			референтний		
Неспецифічна	0,517	0,28–1,33	0,213	0,613	0,22–1,20	0,124
З медулярним патерном	<0,001	<0,001	0,994	<0,001	<0,001	0,995
Папілярна карцинома	1,049	0,26–4,20	0,732	1,049	0,26–4,20	0,946
Інші	1,219	0,28–4,26	0,888	1,102	0,25–6,06	0,808
Первинна пухлина (розмір)			<0,001			<0,001
T1 (до 2 см)	референтний			референтний		
T2 (2–5 см)	1,48	0,71–1,82	0,591	1,14	0,73–2,37	0,179
T3 (понад 5 см)	4,4	2,93–11,30	<0,001	5,75	2,04–11,36	<0,001
T4 (інвазія у шкіру/грудну стінку)	3,4	1,12–4,64	0,023	2,28	3,26–7,44	0,002
Регіонарні лімфатичні вузли			<0,001			0,003
N0	референтний			референтний		
N1	1,68	1,00–2,61	0,049	1,62	0,96–2,92	0,066
N2	2,9	1,41–4,18	0,001	2,43	1,60–5,27	<0,001
N3	3,038	1,10–5,00	0,026	2,39	1,33–6,93	0,008
Пухлинноінфільтруючі лімфоцити			0,017			0,038
A (0–9 %)	референтний			референтний		
B (10–40 %)	0,74	0,38–1,15	0,140	0,65	0,38–1,44	0,370
C (41–100 %)	0,4	0,22–0,78	0,005	0,42	0,19–0,86	0,019

Таблиця 3. Мультиваріантний регресійний аналіз за моделлю Кокса прогностичного значення ПІЛ для загальної та безрецидивної виживаності з поетапним відбором параметрів за ІКА

Параметр	Загальна виживаність			Безрецидивна виживаність		
	Коефіцієнт відносного ризику (ВР)	95 % довірчий інтервал коефіцієнта відносного ризику (ДІ)	р-значення	Коефіцієнт відносного ризику (ВР)	95 % довірчий інтервал коефіцієнта відносного ризику (ДІ)	р-значення
Первинна пухлина (розмір)			0,006			0,001
T1 (до 2 см)	референтний			референтний		
T2 (2–5 см)	1,18	0,65–0,17	0,574	0,96	0,65–2,17	0,888
T3 (понад 5 см)	3,28	1,24–8,68	0,016	4,37	1,99–9,58	<0,001
T4 (інвазія у шкіру/грудну стінку)	2,08	0,77–4,98	0,155	1,06	0,45–2,49	0,896
Регіонарні лімфатичні вузли			0,035			0,006
N0	референтний			референтний		
N1	1,31	0,68–2,53	0,064	1,33	0,77–2,30	0,296
N2	2,09	1,01–4,34	0,045	2,09	1,12–3,88	0,018
N3	2,56	1,10–5,95	0,028	2,24	1,03–4,86	0,041
Пухлинноінфільтруючі лімфоцити			0,079			0,083
A (0–9 %)	референтний			референтний		
B (10–40 %)	0,68	0,35–1,35	0,275	0,75	0,42–1,33	0,335
C (41–100 %)	0,42	0,19–0,91	0,029	0,50	0,26–0,95	0,036

як основна складова імунного інфільтрату – прогностичний фактор для тричі негативних карцином молочної залози, за результатами багатьох досліджень [16,17], з вищими показниками виживаності для пухлин, багатих на лімфоцитарний інфільтрат. Ohtani et al. [18], ввели поняття раку молочної залози з переважанням лімфоцитів у стромі, продемонструвавши, що такі пухлини мають кращу безрецидивну виживаність,

ніж контрольна група. Дослідження, яке виконали, підтверджує результати інших авторів, показавши, що кількість ПІЛ має вплив на показники загальної та безрецидивної виживаності з вищими показниками для пухлин, які мають високий рівень стромальних лімфоцитів.

За даними F. Pages et al. [19], спеціалізовані комп'ютерні програми – ефективний інструмент для

коректного підрахунку ПІЛ, але наше дослідження показує (аналогічно до інших [20,21]) високий рівень погодженості між патологами.

За даними Criscitiello et al., ПІЛ також має значення як незалежний предиктивний маркер для відповіді на неoad'ювантну хіміотерапію для всіх молекулярних підгруп молочної залози [22], проте найбільш виражений зв'язок спостерігали для тричі негативних і Her2-позитивних пухлин. Це підтверджують інші дослідження [23].

Крім імунного інфільтрату, мікросередовище пухлини включає такі складові, як пухлиноасоційовані фібробласти, ендотеліальні клітини та перичити. Разом вони формують строму пухлини, дослідження котрої як прогностичного фактора є метою багатьох досліджень, за даними огляду фахової літератури, що опублікований Kramer et al. [24]. За результатами досліджень, що представлені в огляді, строма пухлини має протилежний до ПІЛ ефект і пов'язана з нижчими показниками виживаності для пухлин, що багаті на стромальний компонент.

Тому можна припустити, що пухлини з високим показником ПІЛ і низьким стромально-пухлинним співвідношенням (СПС) і пухлини з низькою кількістю ПІЛ і високим СПС при однаковій стадії та ступені диференціації можуть мати прогноз, що суттєво відрізняється.

У кількох дослідженнях зроблена спроба поєднати параметри стромально-пухлинного співвідношення та імунного інфільтрату. Результати є суперечливими. Vangangel et al. [25] встановили: істотна різниця у прогнозі пухлин із великим і малим СПС – тільки для пухлин із низьким рівнем імунного інфільтрату.

Zhang et al. [26,27] запропонували оцінювання так званого об'єму лімфоцитів, що інфільтрують пухлину (Tumor Infiltrative Lymphocyte Volume – TIVL). Це також комбіноване оцінювання лімфоцитів, що інфільтрують строму пухлини, та стромально-пухлинного співвідношення. Формула передбачає, що $TILV = \% \text{ строми в пухлині} \times \% \text{ стромальних TIL}$. Ця формула проста у використанні, але передбачає множення параметрів СПС і ПІЛ, а загальна тенденція показує, що ці параметри мають протилежний вплив на прогноз. Щобільше, якщо один із цих параметрів дорівнює нулю, він нівелює значення іншого параметра. Отже, комбіноване оцінювання цих факторів (за формулою, що наведена) може істотно знизити їхнє прогностичне значення. Але окремо вони можуть доповнювати один одного як прогностичні фактори.

Дослідження, що виконали, має кілька обмежень. По-перше, це тривале ретроспективне дослідження (2010–2018 рр.), протягом якого могли частково змінюватися протоколи лікування. По-друге, хіміотерапевтичні схеми не були однаковими та включали таксани, антрацикліни, платинові препарати.

Висновки

1. Велика кількість пухлиноінфільтруючих лімфоцитів статистично вірогідно пов'язана з кращими показниками загальної та безрецидивної виживаності для тричі негативних карцином молочної залози.

2. Оцінювання пухлиноінфільтруючих лімфоцитів просте і не потребує додаткової підготовки.

3. Рівень погодженості між патологами під час оцінювання цього прогностичного фактора високий.

Перспективи подальших досліджень. Оцінювання пухлиноінфільтруючих лімфоцитів може індивідуалізувати лікування пацієнтів із тричі негативним раком молочної залози, група якого дуже гетерогенна, та допомогти визначити хворих зі сприятливим прогнозом. Використання цього прогностичного маркера просте та доцільне в рутинній практиці патолога.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР «Розробка гістологічних і молекулярно-біологічних критеріїв диференційної діагностики пухлин і передпухлинних змін в органах і їх прогностичне значення» (№ держреєстрації 0119U101131).

Подяка

Висловлюємо подяку Гур'янову Віталію Григоровичу за надану консультацію щодо статистичного опрацювання матеріалу, Муравйову Андрію Володимировичу за допомогу в роботі з архівним матеріалом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interests to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 24.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 29.10.2020

Відомості про авторів:

Захарцева Л. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6838-9970](https://orcid.org/0000-0001-6838-9970)

Яновицька М. О., асистент каф. патологічної анатомії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5919-081X](https://orcid.org/0000-0002-5919-081X)

Information about authors:

Zakhartseva L. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yanovyt'ska M. O., Assistant of the Department of Pathological Anatomy No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Захарцева Л. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической анатомии № 1, Национальный университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Яновицкая М. А., ассистент каф. патологической анатомии № 1, Национальный университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Grybach S. M., Polishchuk L. Z., Chekhun V. F. Analysis of the survival of patients with breast cancer depending on age, molecular subtype of tumor and metabolic syndrome. *Experimental Oncology*. 2018. Vol. 40, Iss. 3. P. 243-248. [https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40\(3\):243-248](https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40(3):243-248)
- [2] Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort / H. Jr. Gonçalves, M. R. Guerra, J. R. Duarte Cintra et al. *Clinical Medicine Insights. Oncology*. 2018. Vol. 12. P. 1-10. <https://doi.org/10.1177/1179554918790563>

- [3] The 2019 WHO classification of tumours of the breast / H. P. Tan, I. Ellis, K. Allison et al. *Histopathology*. 2020. P. 10.1111/his.14091. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
- [4] Wahba H. A., El-Hadaad H. A. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer biology & medicine*. 2015. Vol. 12, Iss. 2. P.106-116. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0030>
- [5] Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy / C. Denkert, G. von Minckwitz, S. Darb-Esfahani et al. *The Lancet. Oncology*. 2018. Vol. 19, Iss. 1. P. 40-50. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30904-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30904-x)
- [6] Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting / P. García-Tejido, M. L. Cabal, I. P. Fernández et al. *Clinical Medicine Insights. Oncology*. 2016. Vol. 10, Iss. 1. P. 31-39. <https://doi.org/10.4137/CMO.S34540>
- [7] Higher densities of Foxp3⁺ regulatory T cells are associated with better prognosis in triple-negative breast cancer / J. Yeong, A. A. Thike, J. C. Lim et al. *Breast cancer research and treatment*. 2017. Vol. 163, Iss. 1. P. 21-35. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4161-4>
- [8] Heterogeneity of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer and its prognostic significance / M. Althobiti, M. A. Aleskandarany, C. Joseph et al. *Histopathology*. 2018. Vol. 73, Iss. 6. P. 887-896. <https://doi.org/10.1111/his.13695>
- [9] Intratumoral CD103-positive tumour-infiltrating lymphocytes are associated with favourable prognosis in patients with triple-negative breast cancer / M. H. Park, S. Y. Kwon, J. E. Choi et al. *Histopathology*. 2020. Vol. 74, Iss. 4. P. 560-569. <https://doi.org/10.1111/his.14126>
- [10] The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond / H. K. Angell, D. Bruni, J. C. Barrett et al. *Clinical Cancer Research*. 2020. Vol. 26, Iss. 2. P. 332-339. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1851>
- [11] Bibeau F., Galon J., Mlecnik B., Mariot F., et al (2016). Validation of the immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: results of a worldwide consortium-based analysis of 1,336 patients. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl): abstr 3500. *Colon Rectum*. 2016. Vol. 10. P. 197-199. <https://doi.org/10.1007/s11725-016-0664-4>
- [12] Greene F. L., Sobin L. H. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *Journal of surgical oncology*. 2009. Vol. 99, Iss. 5. P. 269-272. <https://doi.org/10.1002/jso.21237>
- [13] The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 / R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria et al. *Annals of Oncology*. 2015. Vol. 26, Iss. 2. P. 259-271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl450>
- [14] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*. 2013. Vol. 48, Iss. 3. P. 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- [15] Soysal S. D., Tzankov A., Muenst S. E. Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Pathobiology*. 2015. Vol. 82, Iss. 3-4. P. 142-152. <https://doi.org/10.1159/000430499>
- [16] Clinicopathological predictors of long-term benefit in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy / M. Galvez, C. A. Castaneda, J. Sanchez et al. *World Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 9, Iss. 2. P. 33-41. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i2.33>
- [17] Prognostic and predictive impacts of tumor-infiltrating lymphocytes differ between Triple-negative and HER2-positive breast cancers treated with standard systemic therapies / A. I. Hida, Y. Sagara, D. Yotsumoto et al. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016. Vol. 158, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3848-2>
- [18] Defining lymphocyte-predominant breast cancer by the proportion of lymphocyte-rich stroma and its significance in routine histopathological diagnosis / H. Ohtani, K. Mori-Shiraishi, M. Nakajima et al. *Pathology International*. 2015. Vol. 65, Iss. 12. P. 644-651. <https://doi.org/10.1111/pin.12355>
- [19] International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study / F. Pagès, B. Mlecnik, F. Mariot et al. *Lancet*. 2018. Vol. 39, Iss. 10135. P. 2128-2139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30789-X)
- [20] Comprehensive evaluation of methods to assess overall and cell-specific immune infiltrates in breast cancer / I. Nederlof, D. De Bortoli, Y. Bareche et al. *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21, Iss. 1. P. 151. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1239-4>
- [21] Interobserver Variability in Scoring Percentages of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Core Needle Biopsies / B. Hatfield, M. Idowu, P. Zot, V. Robila. *American Journal of Clinical Pathology*. 2018. Vol. 150, Suppl. 1. P. S27-S28. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aky090.068>
- [22] Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer / C. Criscitello, A. Esposito, D. Trapani, G. Curigliano *Cancer Treatment Review*. 2016. Vol. 50. P. 205-207. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.019>
- [23] Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers / M. Ruan, T. Tian, J. Rao et al. *Diagnostic Pathology*. 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. 66. <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0743-7>
- [24] The prognostic value of tumour-stroma ratio in primary breast cancer with special attention to triple-negative tumours: a review / C. Kramer, K. Vangangel, G. W. van Pelt et al. *Breast cancer research and treatment*. 2019. Vol. 173, Iss. 1. P. 55-64. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4987-4>
- [25] Prognostic value of tumor-stroma ratio combined with the immune status of tumors in invasive breast carcinoma / K. M. Vangangel, G. W. van Pelt, C. C. Engels et al. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. Vol. 168, Iss. 3. P. 601-612. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4617-6>
- [26] Zhang L., Wang X. I., Zhang S. Tumor-infiltrating lymphocyte volume is a better predictor of neoadjuvant therapy response and overall survival in triple-negative invasive breast cancer. *Human Pathology*. 2018. Vol. 80. P. 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.05.024>
- [27] Tumor-Infiltrating Lymphocyte Volume Is a Better Predictor of Disease-Free Survival Than Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Invasive Breast Carcinoma / E. V. Fard, Y. Ali, X. I. Wang et al. *American Journal of Clinical Pathology*. 2019. Vol. 152, Iss. 5. P. 656-665. <https://doi.org/10.1093/ajcp/azq088>

References

- [1] Grybach, S. M., Polishchuk, L. Z., & Chekhun, V. F. (2018). Analysis of the survival of patients with breast cancer depending on age, molecular subtype of tumor and metabolic syndrome. *Experimental oncology*, 40(3), 243-248. [https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40\(3\):243-248](https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40(3):243-248)
- [2] Gonçalves, H., Jr, Guerra, M. R., Duarte Cintra, J. R., Fayer, V. A., Brum, I. V., & Bustamante Teixeira, M. T. (2018). Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 12, 1179554918790563. <https://doi.org/10.1177/1179554918790563>
- [3] Tan, H. P., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 10.1111/his.14091. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
- [4] Wahba, H. A., & El-Hadaad, H. A. (2015). Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer biology & medicine*, 12(2), 106-116. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0030>
- [5] Denkert, C., von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., Lederer, B., Heppner, B. I., Weber, K. E., ... Loibl, S. (2018). Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The Lancet. Oncology*, 19(1), 40-50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X)
- [6] García-Tejido, P., Cabal, M. L., Fernández, I. P., & Pérez, Y. F. (2016). Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 10(Suppl 1), 31-39. <https://doi.org/10.4137/CMO.S34540>
- [7] Yeong, J., Thike, A. A., Lim, J. C., Lee, B., Li, H., Wong, S. C., Hue, S. S., Tan, P. H., & Iqbal, J. (2017). Higher densities of Foxp3⁺ regulatory T cells are associated with better prognosis in triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 163(1), 21-35. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4161-4>
- [8] Althobiti, M., Aleskandarany, M. A., Joseph, C., Toss, M., Mongan, N., Diez-Rodriguez, M., Nolan, C. C., Ashankyty, I., Ellis, I. O., Green, A. R., & Rakha, E. A. (2018). Heterogeneity of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer and its prognostic significance. *Histopathology*, 73(6), 887-896. <https://doi.org/10.1111/his.13695>
- [9] Park, M. H., Kwon, S. Y., Choi, J. E., Gong, G., & Bae, Y. K. (2020). Intratumoral CD103-positive tumour-infiltrating lymphocytes are associated with favourable prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Histopathology*, 77(4), 560-569. <https://doi.org/10.1111/his.14126>
- [10] Angell, H. K., Bruni, D., Barrett, J. C., Herbst, R., & Galon, J. (2020). The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond. *Clinical cancer research*, 26(2), 332-339. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1851>
- [11] Bibeau, F. (2016). Galon J., Mlecnik B., Mariot F., et al. (2016) Validation of the immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: Results of a worldwide consortium-based analysis of 1,336 patients. *J. clin. oncol.* 34(suppl): Abstr 3500. *Colon and Rectum*, 10(3), 197-199. <https://doi.org/10.1007/s11725-016-0664-4>
- [12] Greene, F. L., & Sobin, L. H. (2009). A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *Journal of surgical oncology*, 99(5), 269-272. <https://doi.org/10.1002/jso.21237>
- [13] Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruner, G., Wienert, S., Van den Eynden, G., Baehner, F. L., Penault-Llorca, F., Perez, E. A., Thompson, E. A., Symmans, W. F., Richardson, A. L., Brock, J., Criscitello, C., Bailey, H., Ignatiadis, M., Floris, G., Sparano, J., ... International TILs Working Group 2014 (2015). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast

- cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology*, 26(2), 259-271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl450>
- [14] Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*, 48(3), 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- [15] Soysal, S. D., Tzankov, A., & Muenst, S. E. (2015). Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Pathobiology*, 82(3-4), 142-152. <https://doi.org/10.1159/000430499>
- [16] Galvez, M., Castaneda, C. A., Sanchez, J., Castillo, M., Rebaza, L. P., Calderon, G., Cruz, M., Cotrina, J. M., Abugattas, J., Dunstan, J., Guerra, H., Mejia, O., & Gomez, H. L. (2018). Clinicopathological predictors of long-term benefit in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World journal of clinical oncology*, 9(2), 33-41. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i2.33>
- [17] Hida, A. I., Sagara, Y., Yotsumoto, D., Kanemitsu, S., Kawano, J., Baba, S., Rai, Y., Oshiro, Y., Aogi, K., Sagara, Y., & Ohi, Y. (2016). Prognostic and predictive impacts of tumor-infiltrating lymphocytes differ between Triple-negative and HER2-positive breast cancers treated with standard systemic therapies. *Breast cancer research and treatment*, 158(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3848-2>
- [18] Ohtani, H., Mori-Shiraishi, K., Nakajima, M., & Ueki, H. (2015). Defining lymphocyte-predominant breast cancer by the proportion of lymphocyte-rich stroma and its significance in routine histopathological diagnosis. *Pathology international*, 65(12), 644-651. <https://doi.org/10.1111/pin.12355>
- [19] Pagès, F., Mlecnik, B., Marliot, F., Bindea, G., Ou, F. S., Bifulco, C., Lugli, A., Zlobec, I., Rau, T. T., Berger, M. D., Nagtegaal, I. D., Vink-Börger, E., Hartmann, A., Geppert, C., Kolweller, J., Merkel, S., Grützmann, R., Van den Eynde, M., Jouret-Mourin, A., Kartheuser, A., ... Galon, J. (2018). International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*, 391(10135), 2128-2139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30789-X)
- [20] Nederlof, I., De Bortoli, D., Bareche, Y., Nguyen, B., de Maaker, M., Hooijer, G., Buisseret, L., Kok, M., Smid, M., Van den Eynden, G., Brinkman, A. B., Hudecek, J., Koster, J., Sotiriou, C., Larsimont, D., Martens, J., van de Vijver, M. J., Horlings, H. M., Salgado, R., Biganzoli, E., ... Desmedt, C. (2019). Comprehensive evaluation of methods to assess overall and cell-specific immune infiltrates in breast cancer. *Breast cancer research*, 21(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1239-4>
- [21] Hatfield, B., Idowu, M., Zot, P., & Robila, V. Interobserver Variability in Scoring Percentages of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Core Needle Biopsies, *American Journal of Clinical Pathology*, 150(suppl_1), S27-S28. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq090.068>
- [22] Criscitiello, C., Esposito, A., Trapani, D., & Curigliano, G. (2016). Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer. *Cancer treatment reviews*, 50, 205-207. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.019>
- [23] Ruan, M., Tian, T., Rao, J., Xu, X., Yu, B., Yang, W., & Shui, R. (2018). Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers. *Diagnostic pathology*, 13(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0743-7>
- [24] Kramer, C., Vangangelt, K., van Pelt, G. W., Dekker, T., Tollenaar, R., & Mesker, W. E. (2019). The prognostic value of tumour-stroma ratio in primary breast cancer with special attention to triple-negative tumours: a review. *Breast cancer research and treatment*, 173(1), 55-64. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4987-4>
- [25] Vangangelt, K., van Pelt, G. W., Engels, C. C., Putter, H., Liefers, G. J., Smit, V., Tollenaar, R., Kuppen, P., & Mesker, W. E. (2018). Prognostic value of tumor-stroma ratio combined with the immune status of tumors in invasive breast carcinoma. *Breast cancer research and treatment*, 168(3), 601-612. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4617-6>
- [26] Zhang, L., Wang, X. I., & Zhang, S. (2018). Tumor-infiltrating lymphocyte volume is a better predictor of neoadjuvant therapy response and overall survival in triple-negative invasive breast cancer. *Human pathology*, 80, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.05.024>
- [27] Vaziri Fard, E., Ali, Y., Wang, X. I., Saluja, K., Covinsky, M. H., Wang, L., & Zhang, S. (2019). Tumor-Infiltrating Lymphocyte Volume Is a Better Predictor of Disease-Free Survival Than Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Invasive Breast Carcinoma. *American journal of clinical pathology*, 152(5), 656-665. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq088>

Циркулирующие микроРНК у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

С. А. Серик  *A,C,D,E,F, Э. Н. Сердобинская-Канивец  B,C,D, Т. Н. Бондарь  C,B,E

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Цель работы – изучить уровни циркулирующих микроРНК-27а, -221 и их связь с гликемией и инсулинорезистентностью у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В исследование включены 58 больных стабильной ИБС с сахарным диабетом 2 типа, 22 больных ИБС без диабета. Группу контроля составили 19 здоровых лиц. МикроРНК-27а и -221 определяли в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты представлены в относительных единицах (о.е.) по отношению к референсной микроРНК U6.

Результаты. У больных ИБС с диабетом уровни циркулирующих микроРНК-27а (0,69 [0,32; 1,40] о.е.) и -221 (0,54 [0,33; 0,91] о.е.) были ниже, чем в группе контроля ($p = 0,024$, $p = 0,006$ соответственно) и в группе ИБС без диабета ($p = 0,011$, $p = 0,001$ соответственно).

У больных ИБС без диабета уровни микроРНК-27а (1,37 [0,63; 2,86] о.е.) и микроРНК-221 (1,07 [0,62; 2,70] о.е.) оказались незначимо выше, чем в контрольной группе (0,90 [0,61; 2,62] о.е. и 1,05 [0,53; 1,77] о.е. соответственно, $p > 0,05$). У больных ИБС с диабетом позитивная корреляция между микроРНК ($R = 0,319$, $p = 0,027$) достоверно слабее, чем в контрольной группе ($R = 0,889$, $p < 0,001$) ($p < 0,001$) и у больных ИБС без диабета ($R = 0,772$, $p < 0,001$) ($p = 0,020$). У пациентов с диабетом микроРНК-27а негативно коррелировала с гликозилированным гемоглобином ($R = -0,339$, $p = 0,030$), а микроРНК-221 – с индексом HOMA-IR ($R = -0,362$, $p = 0,006$).

По результатам ROC-анализа, снижение обеих микроРНК достоверно ассоциировалось с наличием диабета у больных ИБС. AUC для микроРНК-27а составила 0,692 (ДИ: 0,575–0,793, $p = 0,009$), AUC для микроРНК-221 – 0,728 (ДИ: 0,617–0,821, $p = 0,001$).

Выводы. У больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа уровни циркулирующих микроРНК-27а и -221 достоверно снижались по сравнению и с контролем, и с больными ИБС без диабета. Снижение микроРНК-27а ассоциировалось с гипергликемией, а микроРНК-221 – с нарастанием инсулинорезистентности. У больных ИБС без диабета уровни этих микроРНК не изменялись.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, микроРНК.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 295-305

*E-mail:
serik123@ukr.net

Циркулювальні мікроРНК у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

С. А. Серик, Е. М. Сердобинська-Канівець, Т. М. Бондар

Мета роботи – вивчити рівні циркулювальних мікроРНК-27а, -221 та їхній зв'язок із глікемією та інсулінорезистентністю у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження включили 58 хворих на стабільну ІХС і цукровий діабет 2 типу, 22 хворих на ІХС без діабету. Група контролю – 19 здорових осіб. МікроРНК-27а і -221 визначали у плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Результати наведені у відносних одиницях (в.о.) щодо референсної мікроРНК U6.

Результати. У хворих на ІХС і діабет рівні циркулювальних мікроРНК-27а (0,69 [0,32; 1,40] в.о.) і 221 (0,54 [0,33; 0,91] в.о.) були нижчими, ніж у групі контролю ($p = 0,024$, $p = 0,006$ відповідно) і у групі ІХС без діабету ($p = 0,011$, $p = 0,001$ відповідно).

У хворих на ІХС без діабету рівні мікроРНК-27а (1,37 [0,63; 2,86] в.о.) і мікроРНК-221 (1,07 [0,62; 2,70] в.о.) невірогідно вищі, ніж у контрольній групі (0,90 [0,61; 2,62] в.о. і 1,05 [0,53; 1,77] в.о. відповідно, $p > 0,05$). У хворих на ІХС із діабетом позитивна кореляція між мікроРНК ($R = 0,319$, $p = 0,027$) вірогідно слабша, ніж у контрольній групі ($R = 0,889$, $p < 0,001$) ($p < 0,001$) та у хворих на ІХС без діабету ($R = 0,772$, $p < 0,001$) ($p = 0,020$). У пацієнтів із діабетом мікроРНК-27а негативно корелювала з гликозильованим гемоглобіном ($R = -0,339$, $p = 0,030$), а мікроРНК-221 – з індексом HOMA-IR ($R = -0,362$, $p = 0,006$). За результатами ROC-аналізу, зниження обох мікроРНК вірогідно асоціювалося з наявністю діабету у хворих на ІХС. AUC для мікроРНК-27а становила 0,692 (ДІ: 0,575–0,793, $p = 0,009$), AUC для мікроРНК-221 – 0,728 (ДІ: 0,617–0,821, $p = 0,001$).

Висновки. У хворих на ІХС і цукровий діабет 2 типу рівні циркулювальних мікроРНК-27а і -221 вірогідно знижувалися порівняно і з контролем, і з хворими на ІХС без діабету. Зниження мікроРНК-27а асоціювалося з гіперглікемією, а мікроРНК-221 – з посиленням інсулінорезистентності. У хворих на ІХС без діабету рівні цих мікроРНК не змінювалися.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, мікроРНК.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 295-305

Key words:
coronary artery
disease,
type 2 diabetes
mellitus,
microRNA.

Pathologia
2020; 17 (3), 295-305

Circulating microRNAs in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus

S. A. Serik, E. M. Serdobinska-Kanivets, T. M. Bondar

The aim of the study was to investigate circulating miRNAs-27a, -221 levels and their relationship with glycemia and insulin resistance in patients with ischemic heart disease (IHD) with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 58 patients with stable IHD with type 2 diabetes and 22 patients with IHD without diabetes. The control group consisted of 19 healthy persons. MicroRNAs-27a and -221 were determined in blood plasma by real time polymerase chain reaction. Small nuclear RNA U6 was used as endogenous control.

Results. In patients with IHD with diabetes circulating microRNAs-27a and -221 levels were lower than in the controls ($P = 0.024$, $P = 0.006$, respectively) and in nondiabetic patients with IHD ($P = 0.011$, $P = 0.001$, respectively). In nondiabetic patients with IHD microRNAs-27a and 221 levels were nonsignificantly higher than in the controls ($P > 0.05$, for both). In diabetic patients with IHD the positive correlation between microRNAs ($R = 0.319$, $P = 0.027$) was significantly weaker than in the controls ($R = 0.889$, $P < 0.001$) ($P < 0.001$) and in nondiabetic patients with IHD ($R = 0.772$, $P < 0.001$) ($P = 0.020$). In patients with IHD with diabetes microRNA-27a negatively correlated with glycosylated hemoglobin ($R = -0.339$, $P = 0.030$), and microRNA-221 negatively correlated with the HOMA-IR ($R = -0.362$, $P = 0.006$). According to the ROC-analysis the decrease of both miRNAs levels was significantly associated with the presence of diabetes in patients with IHD. AUC for microRNA-27a was 0.692 (CI: 0.575–0.793, $P = 0.009$), AUC for microRNA-221 was 0.728 (CI: 0.617–0.821, $P = 0.001$).

Conclusions. In patients with IHD with type 2 diabetes mellitus circulating microRNAs-27a and -221 levels significantly decreased in comparison with both control and patients with IHD without diabetes. The decrease of microRNA-27a was associated with hyperglycemia, and the decrease of microRNA-221 was associated with the increase of insulin resistance. In patients with IHD without diabetes these microRNAs levels did not change.

Сердечно-сосудистые заболевания, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), – основная причина смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа [1]. Согласно результатам метаанализа Emerging Risk Factors Collaboration, у лиц, изначально не имеющих сосудистых заболеваний, диабет приводит к двукратному увеличению риска коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда независимо от других традиционных факторов риска [2]. Несмотря на совершенствование медикаментозной терапии и интервенционных вмешательств, клинические последствия сочетания ИБС с сахарным диабетом 2 типа остаются неблагоприятными [3]. Результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие о тесной связи ИБС и диабета, указывают на необходимость лучшего понимания механизмов развития атеросклеротических сосудистых поражений при диабете и оптимизации лечения этой категории больных. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, во многом остаются не совсем понятными [4].

Все больше данных свидетельствуют о значимости эпигенетических механизмов в патогенезе и ИБС, и диабета и его сердечно-сосудистых осложнений. Наряду с метилированием ДНК, посттрансляционной модификацией гистонов, значительное внимание уделяется некодирующим рибонуклеиновым кислотам и, в частности, микроРНК [5,6].

МикроРНК – малые одноцепочечные некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов. МикроРНК являются негативными регуляторами экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, приводя к деградации или ингибированию трансляции их целевой матричной РНК и, таким образом, к полному или частичному подавлению синтеза белка. Одна микроРНК может регулировать работу множе-

ства генов, и один ген может регулироваться многими микроРНК [6,7]. В человеческом организме мишени микроРНК – более 60 % белок-кодирующих генов [8]. Известно 1917 микроРНК человека (miRBase 22) [9]. Эти молекулы вовлечены в ключевые регуляторные процессы внутри клетки и играют важную роль практически во всех биологических процессах: эмбриогенезе, пролиферации, росте и дифференцировке клеток, васкулогенезе, апоптозе, онкогенезе [5–7]. МикроРНК могут высвобождаться во внеклеточное пространство и в циркулирующей форме обнаружены во многих биологических жидкостях, включая плазму, сыворотку, слюну, мочу, грудное молоко. Благодаря высокой стабильности и устойчивости к деградации внеклеточные, циркулирующие микроРНК могут быть использованы как биомаркеры при различных заболеваниях. Во многих исследованиях показано, что циркулирующие микроРНК функционально активны и могут регулировать целевые РНК в клетках-реципиентах, выступая медиаторами межклеточной коммуникации или эндокринных генетических сигналов [10].

Идентифицирован ряд микроРНК, ассоциированных с патогенезом и сердечно-сосудистых заболеваний, и диабета [5,6]. Одни из таких микроРНК – микроРНК-27a и -221. Как свидетельствуют экспериментальные данные, эти микроРНК вовлечены в регуляцию различных звеньев атерогенеза, а также могут влиять на метаболизм глюкозы, регулируя чувствительность тканей к инсулину [7,11–14]. В клинических исследованиях установлены значимые изменения экспрессии циркулирующих микроРНК-27a и -221 и при ИБС, и при сахарном диабете, однако данные об уровнях этих микроРНК в циркуляции больных ИБС в сопоставлении с пациентами с глюкометаболическими нарушениями неоднозначны [15–21], а при сочетании сахарного диабета 2 типа и ИБС уровни этих микроРНК в системной циркуляции практически не исследованы.

Цель работы

Изучить уровни циркулирующих микроРНК-27а, -221 и их связь с гликемией и инсулинорезистентностью у больных ИБС при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г. Со всеми участниками исследования подписано информированное согласие на проведение исследования.

В исследование включили 58 больных стабильной ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, 22 больных стабильной ИБС без диабета. Группу контроля составили 19 практически здоровых добровольцев.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия <30 дней до включения в исследование, хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, гемодинамически значимые пороки сердца, резистентная артериальная гипертензия, инсулинозависимый сахарный диабет, нарушение гормонпродуцирующей функции щитовидной железы, ревматизм и другие системные заболевания, острые и хронические в стадии обострения заболевания внутренних органов, почечная и печеночная недостаточность, обструктивные заболевания легких, онкологические заболевания, алкоголизм, наркомания.

Все больные ИБС получали стандартную терапию: ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг или комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем 75 мг, статины (аторвастатин 20–40 мг или розувастатин 10–20 мг), бета-блокатор (бисопролол 2,5–10,0 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны. Пациенты с сахарным диабетом (СД) получали метформин 500–2000 мг или его комбинацию с препаратами сульфонилмочевины (глимепирид 1–4 мг или гликлазид 30–60 мг).

Кровь для исследования микроРНК брали в утреннее время, натощак из локтевой вены с минимальной перетяжкой жгутом в вакутайнеры VACUTEST с K₂EDTA в качестве антикоагулянта. Плазму крови хранили до проведения анализа при -20 °С не более 1 месяца. МикроРНК выделяли из плазмы с использованием набора NucleoSpin miRNA Plasma (Macherey-Nagel, ФРГ), их концентрацию определяли на флуорометре Qubit 3 (Life Technologies, США) с использованием набора реагентов Qubit™ microRNA (Thermo Fisher Scientific, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием наборов TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) и специфических петлевых праймеров Hsa-miR-27a (assay ID 000408, Applied Biosystems, США) и Hsa-miR-221 (assay ID 000524, Applied Biosystems, США). Анализ экспрессии микроРНК про-

водили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью системы детекции CFX96 Touch (BioRad) с использованием наборов реагентов для контроля и анализа экспрессии микроРНК TaqMan microRNA Assay (Thermo Fisher Scientific, США) и TaqMan® Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. В качестве эндогенного контроля для обратной транскрипции и амплификации использовали малую ядерную РНК U6 (U6 snRNA assay ID 001973, Applied Biosystems, США). Анализ и расчет нормализованной экспрессии микроРНК проводили с помощью программного обеспечения CFX Manager Software (BioRad). Результаты представлены в относительных единицах (о.е.) по отношению к референсной микроРНК U6.

Определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (%) в крови фотометрическим ионообменным методом с использованием тест-систем фирмы Human GmbH (ФРГ). Для определения содержания инсулина в сыворотке крови использовали иммуноферментный метод и набор реагентов Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, ФРГ). Показатели глюкозы крови натощак определяли глюкозооксидазным методом с использованием биохимического анализатора Humalyzer 2000 № 18300 (ФРГ). Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) рассчитывали по стандартной формуле: HOMA-IR = (инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)) / 22,5.

Статистическую обработку данных выполнили в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, free version). Для проверки соответствия распределения количественных показателей нормальному закону использовали критерий Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде среднего ± среднееквадратичное отклонение в случае нормального распределения и в виде медианы (Me) с квартильным размахом – 25 и 75 квартиль [Q1–Q3] при распределениях, отличающихся от нормального. Для парного сравнения двух групп использовали t-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) и U-тест Манна–Уитни с коррекцией непрерывности. Корреляционный анализ проведен с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Выполнили ROC-анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) – <0,05.

Результаты

Группы сопоставимы по полу больных (табл. 1). Больные ИБС и ИБС с диабетом не отличались по возрасту, но были старше, чем в группе контроля. Индекс массы тела у больных ИБС с диабетом больше по сравнению с больными без диабета, но количество пациентов с ожирением в этих группах значимо не отличалось. Индекс массы тела в контрольной группе ниже, чем в обеих группах больных. При оценке анамнестических данных не установлены различия между группами больных ИБС с диабетом и без диабета по наличию гипертонической болезни и курению, перенесенному инфаркту миокарда. Фракция выброса левого желу-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных

Показатель, единицы измерения	Контроль (n = 19)	ИБС (n = 22)	ИБС с СД (n = 58)
Мужчины, n (%)	12 (63,15)	18 (81,81) $p_{1-2} = 0,179$	46 (79,31) $p_{1-3} = 0,156$ $p_{2-3} = 0,803$
Возраст, годы (M ± σ)	41,18 ± 9,79	58,71 ± 7,53 $p_{1-2} < 0,001$	60,82 ± 7,55 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,235$
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± σ)	24,31 ± 3,51	29,70 ± 4,62 $p_{1-2} < 0,001$	32,92 ± 4,50 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$
Ожирение, n (%)	0 (0,00)	10 (45,45) $p_{1-2} < 0,001$	36 (62,06) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,180$
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	–	18 (81,81)	42 (72,41) $p_{3-2} = 0,386$
Гипертоническая болезнь, n (%)	–	20 (90,91)	56 (96,55) $p_{2-3} = 0,301$
Курение в настоящем или прошлом, n (%)	8 (42,10)	12 (54,55) $p_{1-2} = 0,426$	32 (55,41) $p_{1-3} = 0,314$ $p_{2-3} = 0,950$
Фракция выброса левого желудочка, % (M ± m)	61,20 ± 4,92	54,24 ± 4,67 $p_{1-2} < 0,001$	55,81 ± 4,79 $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,122$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M ± σ)	118,67 ± 5,95	133,37 ± 10,45 $p_{1-2} < 0,001$	134,97 ± 12,69 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,483$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M ± σ)	75,259 ± 6,07	82,579 ± 7,01 $p_{1-2} < 0,001$	81,818 ± 8,14 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,590$

Таблица 2. Глюкометаболические показатели у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа и без него

Показатели, единицы измерения	Контроль (n = 19)	ИБС, n = 22	ИБС с СД, n = 58
Глюкоза, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	4,98 [3,85; 5,74]	5,47 [5,08; 5,89] $p_{1-2} < 0,001$	8,08 [6,64; 10,50] $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Инсулин, мкМЕ/мл (Me [Q1; Q3])	20,86 [10,17; 26,41]	20,89 [13,58; 26,85] $p_{1-2} = 0,606$	23,95 [16,68; 33,72] $p_{1-3} = 0,079$ $p_{2-3} = 0,141$
НОМА-IR (Me [Q1; Q3])	4,35 [2,18; 5,86]	5,26 [3,11; 6,42] $p_{1-2}=0,220$	9,77 [6,08; 13,45] $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
HbA1c, % (Me [Q1; Q3])	5,18 [4,95; 5,54]	5,56 [5,11; 6,10] $p_{1-2}=0,113$	6,90 [6,07; 8,05] $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Таблица 3. Уровни микроРНК-27а и -221 у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа в тертилях по гликозилированному гемоглобину и индексу НОМА-IR

Тертили	микроРНК-27а, о.е. Me [Q1; Q3]	микроРНК-221, о.е. Me [Q1; Q3]
По гликозилированному гемоглобину		
1 тертиль (n = 19)	0,95 [0,61; 1,31]	0,55 [0,40; 0,83]
2 тертиль (n = 19)	0,51 [0,34; 0,93]	0,50 [0,23; 0,94]
3 тертиль (n = 20)	0,38 [0,23; 0,99]	0,53 [0,33; 0,91]
	$p_{1-3} = 0,046$	$p_{1-3} = 0,935$
По индексу НОМА-IR		
1 тертиль (n = 19)	0,61 [0,35; 1,27]	0,70 [0,46; 0,98]
2 тертиль (n = 19)	0,62 [0,24; 1,41]	0,47 [0,36; 0,91]
3 тертиль (n = 20)	0,66 [0,32; 1,17]	0,41 [0,19; 0,85]
	$p_{1-3} = 0,935$	$p_{1-3} = 0,029$

дочка, систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов без диабета и с диабетом не отличались, но были ниже (фракция выброса) и выше (артериальное давление), чем в контрольной группе.

Уровни глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина и индекс НОМА-IR у больных ИБС с сахарным диабетом достоверно выше, чем в контрольной группе и у больных ИБС без диабета (табл. 2). Повышение инсулина у больных ИБС с диабетом по сравнению с больными ИБС без диабета в пограничной зоне статистической значимости ($p = 0,079$). Кроме того, у больных ИБС без диабета уровень глюкозы натощак достоверно превышал показатель контроля.

Уровни циркулирующих микроРНК-27а и 221 у больных ИБС с диабетом (0,69 [0,32; 1,40] о.е. и 0,54 [0,33; 0,91] о.е. соответственно) достоверно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,024$ и $p = 0,006$ соответственно) и в группе ИБС без диабета ($p = 0,011$ и $p = 0,001$ соответственно) (рис. 1). У больных ИБС уровни обеих микроРНК (микроРНК-27а – 1,37 [0,63; 2,86] о.е., микроРНК-221 – 1,07 [0,62; 2,70] о.е.) несколько превышали данные контроля (0,90 [0,61; 2,62] о.е. и 1,05 [0,53; 1,77] о.е. соответственно), но разница недостоверна ($p > 0,05$).

Во всех группах уровни микроРНК-27а и -221 положительно коррелировали между собой, но у больных ИБС с диабетом коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($R = 0,319$, $p = 0,027$) достоверно меньше, чем в контрольной группе ($R = 0,889$, $p < 0,001$) и у больных ИБС без диабета ($R = 0,772$, $p < 0,001$): $p < 0,001$ и $p = 0,020$ соответственно. Отличие коэффициентов корреляции между контролем и больными ИБС без диабета статистически не значимо ($p = 0,272$).

Корреляционный анализ не показал достоверные ассоциации уровней микроРНК с возрастом, индексом массы тела, фракцией выброса левого желудочка, систолическим и диастолическим артериальным давлением ни в одной из групп. Только у больных ИБС с диабетом установлены значимые взаимосвязи между микроРНК и глюкометаболическими показателями. Уровень микроРНК-27а негативно коррелировал с гликозилированным гемоглобином: коэффициент корреляции Спирмена – $R = -0,339$, $p = 0,030$. На грани статистической значимости отрицательная корреляция микроРНК-27а с уровнем глюкозы натощак: $R = -0,280$, $p = 0,069$. МикроРНК-221 отрицательно коррелировала с индексом НОМА-IR: $R = -0,362$, $p = 0,006$. В пограничной зоне достоверности находилась корреляция микроРНК-221 с инсулином: $R = -0,229$, $p = 0,090$.

Для более детальной оценки взаимосвязи уровней микроРНК с глюкометаболическими показателями больных ИБС с диабетом поделили на тертили в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина и индекса НОМА-IR. Группы по гликозилированному гемоглобину: 1 тертиль – HbA1c < 6,20 % (n = 19); 2 тертиль – HbA1c от 6,20 % до ≤ 7,47 % (n = 19); 3 тертиль – HbA1c > 7,47 % (n = 20). Группы по индексу НОМА-IR: 1 тертиль – НОМА-IR < 6,67 (n = 19); 2 тертиль – НОМА-IR от 6,67 до ≤ 11,98 (n = 19); 3 тертиль – НОМА-IR > 11,98 (n = 20).

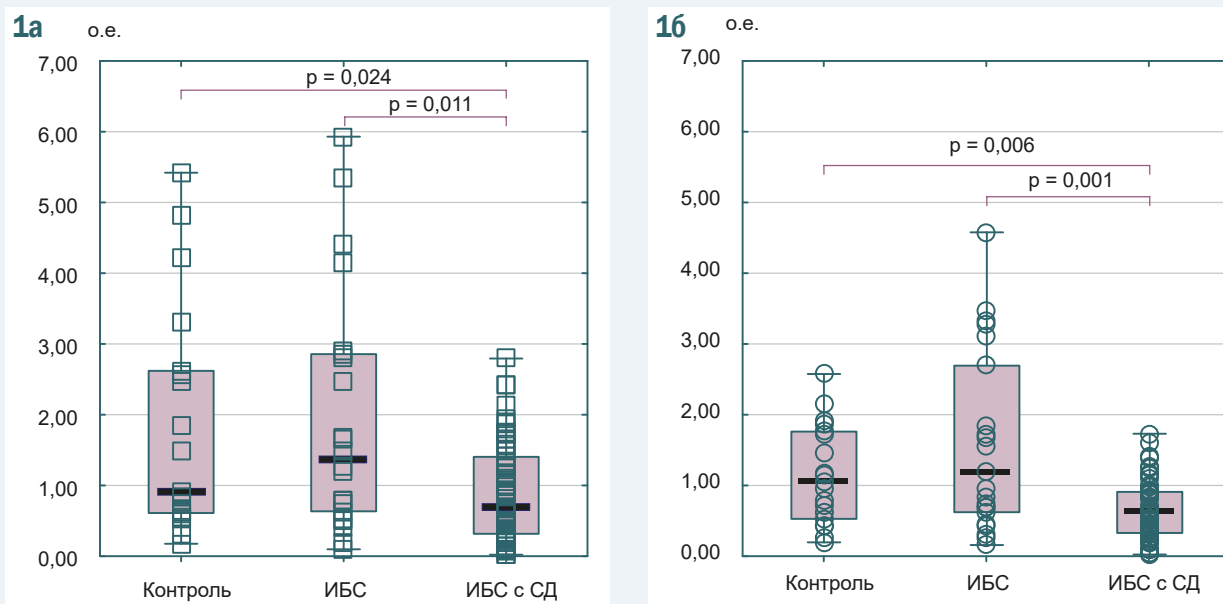


Рис. 1. Уровни циркулирующих микроРНК-27а (а) и -221 (б) у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа и без него.

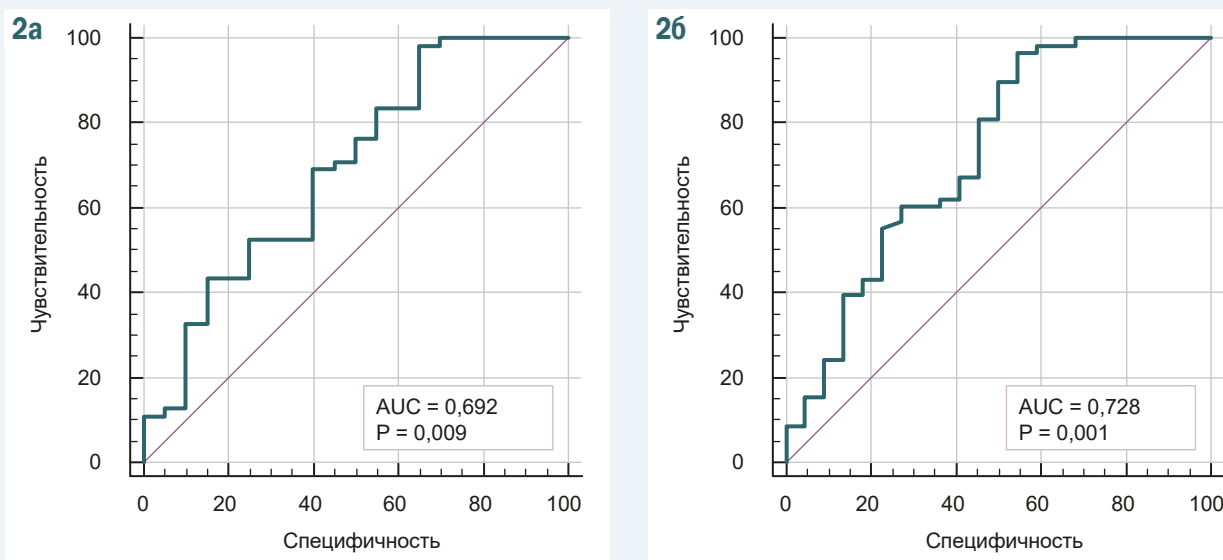


Рис. 2. ROC-кривые уровней циркулирующих микроРНК-27а (а) и -221 (б) у больных ИБС с диабетом по сравнению с ИБС без диабета.

При анализе уровней микроРНК-27а в тертилях по гликозилизованному гемоглобину у больных ИБС с диабетом установлено последовательное снижение микроРНК-27а при нарастании гликемии от 1 к 3 тертилю. В 3 тертилю уровень микроРНК-27а достоверно ниже, чем в 1 (табл. 3). Значение этой микроРНК в 1 тертилю (HbA1c <6,20 %) не отличилось от ее уровней в контрольной группе ($p = 0,431$) и у больных ИБС без диабета ($p = 0,231$), а снижение микроРНК-27а во 2 и 3 тертилю по сравнению с контролем ($p = 0,032$, $p = 0,009$) и больными ИБС ($p = 0,020$, $p = 0,004$) достоверно. Не обнаружили дозозависимое изменение уровней микроРНК-221 при нарастании гликемии. Во всех трех тертилях уровни микроРНК-221 оказались одинаково достоверно сниженными по сравнению с контролем (1 тертиль – $p = 0,032$,

2 тертиль – $p = 0,020$, 3 тертиль – $p = 0,027$) и больными ИБС без диабета (1 тертиль – $p = 0,012$, 2 тертиль – $p = 0,010$, 3 тертиль – $p = 0,015$).

В отличие от гликозилизованного гемоглобина, увеличение тертилей НОМА-IR в группе больных ИБС с диабетом не сопровождалось значимыми изменениями уровней микроРНК-27а (табл. 3). Показатели микроРНК-27а в 1, 2 и 3 тертилях по НОМА-IR одинаково достоверно меньше по сравнению с контролем (1 тертиль – $p = 0,048$, 2 тертиль – $p = 0,045$, 3 тертиль – $p = 0,048$) и больными ИБС без диабета (1 тертиль – $p = 0,020$, 2 тертиль – $p = 0,039$, 3 тертиль – $p = 0,017$). Потертильный анализ микроРНК-221 у больных диабетом в зависимости от значений индекса НОМА-IR показал снижение уровней этой микроРНК по мере нарастания инсулинорезистентности от 1 к 3 терти-

ли, и уровни микроРНК-221 в 3 тертили достоверно меньше, чем в 1 тертили ($p = 0,029$) (табл. 3). Уровни микроРНК-221 у больных ИБС с диабетом в 1 тертили по НОМА-IR от контроля и больных ИБС без диабета отличались недостоверно ($p = 0,161$ и $p = 0,079$ соответственно), а в во 2 ($p = 0,017$ vs контроль, $p = 0,010$ vs ИБС без диабета) и 3 ($p = 0,004$ vs контроль, $p = 0,001$ vs ИБС без диабета) тертилях значимо меньше.

Для оценки специфичности и диагностического потенциала снижения исследуемых микроРНК у больных ИБС с диабетом по сравнению с больными ИБС без диабета проведен ROC-анализ (рис. 2). Снижение обеих микроРНК достоверно ассоциировалось с наличием диабета у больных ИБС. Площадь под кривой (AUC) для микроРНК-221 (AUC = 0,728, доверительный интервал (ДИ): 0,617–0,821, $p = 0,001$) соответствовала критериям хорошего качества модели и была несколько больше, чем для микроРНК-27а (AUC = 0,692, ДИ: 0,575–0,793, $p = 0,009$, среднее качество модели). Однако это различие между AUC оказалось недостоверным ($p = 0,779$).

Обсуждение

У больных стабильной ИБС с сахарным диабетом 2 типа установлено достоверное снижение уровней циркулирующих микроРНК-27а и -221 в плазме крови по сравнению с контролем и с больными ИБС без диабета. Снижение микроРНК-27а ассоциировалось с гипергликемией, а микроРНК-221 – с нарастанием инсулинорезистентности. У больных ИБС без диабета уровни этих микроРНК от контрольных показателей не отличались. По результатам ROC-анализа, циркулирующие микроРНК-27а и -221 значимо дифференцируют больных ИБС с диабетом и больных ИБС без диабета.

Установлены множественные регуляторные эффекты микроРНК-27а и -221. Они контролируют экспрессию транскрипционных факторов и сигнальных белков или непосредственно модулируют продукцию ферментов и эффекторных молекул, влияя на различные компоненты патогенеза и атеросклероза, и диабета.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют: микроРНК-27а может быть вовлечена во все процессы, ведущие к инициации и прогрессированию атеросклеротических поражений, включая ангиогенез, воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, метаболизм липидов и жирных кислот [11]. Однако есть данные об антиатерогенных эффектах микроРНК-27а, которые опосредуются подавлением экспрессии гена липопротеинлипазы [22]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что микроРНК-27а предотвращает накопление липидов в макрофагах и секрецию провоспалительных цитокинов, приводит к уменьшению атеросклеротических поражений аорты у апоЕ нокаутированных мышей. Мишенью микроРНК-27а также являются PPAR γ -рецепторы, мощные регуляторы чувствительности тканей к инсулину, и непосредственно гены, регулирующие захват клетками глюкозы, а

экспрессия этой микроРНК способствует развитию инсулинорезистентности в жировой ткани, скелетной мускулатуре при ожирении [13,23]. Показано также, что усиление экспрессии микроРНК-27а в печени уменьшает гипергликемию у диабетических мышей за счет негативной регуляции глюконеогенеза в печени, опосредованной целевым геном транскрипционного фактора FoxO1 [24]. Исходно у этих диабетических мышей установлено значительное снижение экспрессии микроРНК-27а в печени, и ингибирование экспрессии микроРНК приводило к усилению печеночного глюконеогенеза *in vitro* и *in vivo*.

МикроРНК-221 также многофункциональна и, согласно экспериментальным данным, регулирует ангиогенез, гиперплазию неоинтимы, ремоделирование сосудов, их кальциноз, апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, атеросклеротическое воспаление, оказывая на разных этапах атерогенеза как проатерогенные, так и атеропротективные клеточно-специфичные эффекты [12]. Так, Ye J. et al. показали, что внутриклеточная микроРНК-221 подавляет индуцированный окисленными липопротеинами низкой плотности воспалительный ответ макрофагов за счет увеличения уровней корепрессора ядерных рецепторов 1 (NCOR1) и угнетения активности промотора ядерного фактора кВ (NF-кВ), и предлагают рассматривать микроРНК-221 в качестве потенциальной антиатеросклеротической мишени [25]. В исследовании Chen C. F. et al. микроРНК-221 угнетала экспрессию рецептора 1 адипонектина (AdipoR1) и устраняла ингибирующее влияние адипонектина на активацию NF-кВ и экспрессию молекул адгезии [26].

Предполагается, что посредством негативного контроля экспрессии AdipoR1 в мышечной ткани и печени, а также подавления таким образом передачи сигналов адипонектина микроРНК-221 может способствовать развитию инсулинорезистентности [12,27]. Опубликованы экспериментальные данные о непосредственном ингибирующем влиянии микроРНК-221 на сигнальные пути инсулина при индуцировании инсулинорезистентности [14]. Супрессорное влияние микроРНК-221 на сиртуин-1 в белой жировой ткани также может приводить к снижению чувствительности к инсулину при ожирении [28].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о потенциальных как проатерогенных, так и атеропротективных, вероятно, клеточно-специфических свойствах микроРНК-27а и -221. Обе микроРНК потенциально могут способствовать прогрессированию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. В то же время микроРНК-27а способна угнетать глюконеогенез в печени и уменьшать гликемию при экспериментальном диабете.

Мы не обнаружили изменения уровней циркулирующих микроРНК-27а и 221 в плазме крови у больных ИБС без диабета, а в контрольной группе и у нормогликемичных больных ИБС исследуемые микроРНК одинаково позитивно коррелировали между собой. У больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа уровни обеих микроРНК достоверно снижались по сравнению с контролем и больными ИБС без диабета, а выраженность взаимосвязи между

ними значительно ослаблялась. Только у больных диабетом уровни обеих микроРНК отрицательно коррелировали с глюкометаболическими параметрами. Но эти ассоциации характеризовались некоторой специфичностью: микроРНК-27а негативно взаимосвязана с уровнем гликозилированного гемоглобина и, в меньшей степени, с глюкозой натощак. МикроРНК-221 с гликозилированным гемоглобином не коррелировала, но негативно соотносилась с индексом НОМА-IR и уровнем инсулина. Эти отличия на фоне ослабления связи между самими микроРНК могут свидетельствовать о различии между микроРНК-27а и -221 в механизмах и биологических последствиях установленного снижения их экспрессии у больных ИБС с диабетом. Важными с практической точки зрения представляются результаты ROC-анализа, указывающие на диагностический потенциал циркулирующих микроРНК-27а и -221 как биомаркеров сахарного диабета 2 типа при скрининге глюкометаболических нарушений у пациентов с ИБС.

Циркулирующие микроРНК рассматривают не только как биомаркеры, но и как функционально активные медиаторы, обеспечивающие перенос эпигенетической информации между клетками, тканями, органами и регуляцию целевых РНК в клетках-реципиентах [10]. Полученные нами данные указывают на вовлечение циркулирующих микроРНК-27а и -221 в механизмы прогрессирования глюкометаболических нарушений при ИБС с сахарным диабетом 2 типа. Нельзя исключить, что установленное снижение уровней циркулирующих микроРНК-27а и 221 может влиять и на процессы атерогенеза именно при диабете.

Причины установленной дисрегуляции экспрессии циркулирующих микроРНК-27а и 221 у пациентов с диабетом не ясны. Есть предположения, что уровни микроРНК в циркуляции могут снижаться вследствие уменьшения высвобождения клетками-донорами [29]. Хотя определение клеточного происхождения циркулирующих микроРНК пока невозможно, предполагается, что у больных диабетом 2 типа дисрегуляция циркулирующих микроРНК может быть связана с нарушением их продукции в органах, функция которых изменяется при диабете (в первую очередь, поджелудочной железы, печени, жировой ткани) [18]. Если это так, то уменьшение экспрессии микроРНК-27а в печени, приводящее, согласно экспериментальным данным, к усилению глюконеогенеза и гипергликемии [24], может обуславливать установленное нами у больных ИБС с диабетом снижение уровней этой микроРНК, ассоциированное с гипергликемией. К снижению, равно как и к повышению экспрессии микроРНК при диабете, может приводить гипергликемия и гиперинсулинемия. Так, есть данные об угнетении экспрессии микроРНК-221 в эндотелиальных клетках под влиянием высоких концентраций глюкозы и конечных продуктов избыточного гликозилирования [30]. Гиперинсулинемия приводила к подавлению экспрессии микроРНК-27а в скелетной мускулатуре [31]. Отмеченное снижение уровней исследуемых микроРНК может быть следствием увеличения их захвата клетками-реципиентами, в том числе в атеросклеротических поражениях [15,29]. Косвенно

согласуются с этим предположением данные А. Е. Bildirici et al., которые обнаружили снижение уровня циркулирующей микроРНК-221 в цельной крови больных ИБС и повышение уровня их экспрессии в атеросклеротических бляшках у одних и тех же пациентов [32]. Если рассматривать с этой точки зрения установленные нами негативные ассоциации между глюкометаболическими параметрами и уровнями циркулирующих микроРНК-27а и 221, то можно предполагать, что их негативный характер может быть обусловлен увеличением захвата клетками-реципиентами: больший захват этих микроРНК в скелетной мускулатуре, жировой ткани (что соответствует отмеченному снижению их уровней) способствует усугублению инсулинорезистентности и повышению гликемии. Наконец, нельзя исключить механизмы по типу обратной связи, когда обусловленная этими микроРНК инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия при достижении определенного критического уровня начинают подавлять продукцию и/или высвобождение микроРНК-27а и -221.

В клинических исследованиях уровней циркулирующих микроРНК-27а и -221 получены противоречивые результаты, особенно если сопоставлять изменения микроРНК у больных ИБС и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа как фактором риска развития и неблагоприятного течения ИБС.

Fichtlscherer S. et al. у пациентов с ангиографически подтвержденной стабильной ИБС отметили снижение уровней циркулирующей микроРНК-27а наряду со снижением еще целого ряда микроРНК, экспрессируемых в сосудистой стенке, в особенности в эндотелии [15]. При исследовании взаимосвязей между циркулирующими микроРНК и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с сердечной недостаточностью в сравнении со здоровым контролем E. L. Vegter et al. обнаружили устойчивое снижение уровней микроРНК-27а в плазме крови при увеличении различных манифестаций атеросклероза (ИБС, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, периферический атеросклероз), однако снижение уровней микроРНК-27а у больных с сердечной недостаточностью с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС незначимо [29]. По данным А. С. Драгановой и соавт., уровни циркулирующей микроРНК-27а в сыворотке крови у больных стабильной ИБС повышаются по сравнению с пациентами без атеросклеротического поражения коронарных артерий, но с клапанными пороками, и не отличаются от значений у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST [16]. Необходимо отметить, что у пациентов с клапанными пороками, составившими контрольную группу в этом исследовании, могут происходить изменения экспрессии микроРНК, ассоциированные с воспалительными, фиброзно-кальцинирующими процессами в клапане, ремоделированием миокарда, нарушениями гемодинамики и т. д.

Данные о связи изменений уровней циркулирующей микроРНК-27а с глюкометаболическими нарушениями также неоднозначны. В исследованиях D. S. Karolina et al. установлено повышение уровней

микроРНК-27а в цельной крови пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и с изолированным сахарным диабетом 2 типа, а также положительная корреляция с уровнем глюкозы натощак [17,33]. У пациентов с изолированными гиперхолестеринемией и артериальной гипертензией эта микроРНК оказалась сниженной [17]. Напротив, de Candia P. et al. обнаружили снижение уровней циркулирующей микроРНК-27а у пациентов с глюкометаболическими нарушениями. У пациентов с предиабетом уровни этой микроРНК в плазме крови значимо ниже по сравнению с нормогликемичным контролем и пациентами с диабетом 2 типа, а уменьшение микроРНК-27а у больных диабетом относительно контроля достоверно. Авторы установили отрицательные корреляции циркулирующей микроРНК-27а с глюкозой, гликозилированным гемоглобином [18]. Наиболее низкие уровни микроРНК-27а у пациентов с предиабетом отметили также Y. O. Nunez Lopez et al. У больных диабетом эта микроРНК в сыворотке оказалась достоверно больше, чем при предиабете, а повышение ее уровней относительно здорового контроля было в пределах пограничной статистической значимости ($0,05 < p < 0,10$). Достоверные корреляции с гликемией и индексом инсулинорезистентности не установлены [34]. В то же время, по данным Т. А. Швангирадзе и соавт., экспрессия микроРНК-27а в крови больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и ИБС достоверно выше, чем у больных диабетом с ожирением без ИБС [19].

В исследованиях, включавших определение микроРНК-221, у больных с документированным коронарным атеросклерозом установлено снижение ее уровней [15,20,32,35]. Но в некоторых работах не отмечены достоверные изменения циркулирующей микроРНК-221 при ИБС [36]. У больных сахарным диабетом 2 типа, по данным H. N. Liu et al., D. S. Karolina et al., M. Y. Li et al., уровни циркулирующей микроРНК-221 были повышены и положительно коррелировали с индексом HOMA-IR и гликозилированным гемоглобином [21,33,37]. Есть данные и об отсутствии изменений уровня микроРНК-221 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [38,39].

Приведенные клинические исследования преимущественно свидетельствуют о дисрегуляции исследуемых циркулирующих микроРНК-27а и -221 как при ИБС, так и сахарном диабете 2 типа, указывают на их диагностический потенциал. В отличие от большинства цитированных работ, мы не обнаружили изменения этих микроРНК у больных ИБС без диабета, но впервые исследовали их уровни при сочетании ИБС и сахарного диабета 2 типа, установив их достоверное, специфическое снижение при коморбидной патологии. Гетерогенность результатов клинических исследований циркулирующих микроРНК у больных ИБС и диабетом, включая проведенное, может быть обусловлена рядом факторов. К процедурным, аналитическим аспектам относят разный биоматериал для исследования (цельная кровь, плазма, сыворотка), гемолиз и наличие клеток крови в плазме и сыворотке, различные методы экстракции РНК/микроРНК с возможными их потерями, использование разных методов

количественного определения (секвенирование, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, микрочипы), разный контроль для нормализации и способы расчета. Вариативности микроРНК могут способствовать пол, возраст, наличие факторов риска (гиперхолестеринемия, гипертензия, ожирение и др.) и сопутствующих заболеваний. На уровни микроРНК в циркуляции могут оказывать влияние статины, антитромбоцитарные препараты, а назначение гепарина перед забором крови влияет на полимеразную цепную реакцию в ходе количественного определения. Еще один лимитирующий фактор — относительно небольшие когорты обследуемых [40].

Таким образом, в нашем исследовании установлено снижение уровней циркулирующих микроРНК-27а и -221 в плазме крови больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа, отмечена их взаимосвязь с гипергликемией и инсулинорезистентностью. Полученные данные позволяют рассматривать циркулирующие микроРНК-27а и -221 как функционально активные биомаркеры/медиаторы, которые могут обеспечивать межклеточную, межтканевую, межорганную коммуникацию при прогрессировании глюкометаболических нарушений у больных ИБС. Учитывая экспериментально подтвержденные клеточноспецифичные атеропротективные и проатерогенные эффекты этих микроРНК, полученные данные дают основание предполагать специфичное участие циркулирующих микроРНК-27а и -221 в регуляции процессов, ассоциированных с атерогенезом при диабете.

Выводы

1. У больных стабильной ИБС с сахарным диабетом 2 типа установлено достоверное снижение уровней циркулирующих микроРНК-27а и -221 в плазме крови по сравнению и с контролем, и с больными ИБС без диабета. У больных ИБС без диабета уровни этих микроРНК не изменились.
2. У больных ИБС без диабета уровни циркулирующих микроРНК-27а и -221 позитивно коррелировали между собой в такой же степени как и в контрольной группе, у больных ИБС с диабетом сила взаимосвязи значимо ослаблялась, что может указывать на разные механизмы снижения экспрессии циркулирующих микроРНК-27а и -221 у больных ИБС с диабетом.
3. Только у пациентов с диабетом отмечены негативные ассоциации микроРНК-27а и -221 с глюкометаболическими параметрами. Эти взаимозависимости характеризовались специфичностью: снижение уровней микроРНК-27а ассоциировалось с повышением гликемии, а уменьшение микроРНК-221 — с нарастанием инсулинорезистентности.
4. По результатам ROC-анализа, циркулирующие микроРНК-27а и -221 способны дифференцировать больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа и больных ИБС без диабета и могут быть использованы в качестве дополнительных биомаркеров при диагностическом и прогностическом скрининге диабета у больных ИБС. Для подтверждения диагностического потенциала микроРНК необходимы крупные когортные исследования.

Перспективы дальнейших исследований.

Результаты служат обоснованием для дальнейшего изучения причин и механизмов дисрегуляции циркулирующих микроРНК-27а и -221, патофизиологической значимости изменений экспрессии этих циркулирующих микроРНК и их применимости как терапевтических мишеней при сахарном диабете 2 типа и ИБС. Крупные клинические исследования необходимы для валидации диагностического и прогностического значения циркулирующих микроРНК как биомаркеров и предикторов прогрессирования сахарного диабета 2 типа у больных ИБС.

Финансирование

Исследование является фрагментом НИР ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» «Изучить роль циркулирующих микрорибонуклеиновых кислот в контроле метаболических и иммуновоспалительных факторов атерогенеза при сочетании ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа», № госрегистрации 0117U003027.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 16.07.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

Сведения об авторах:

Серик С. А., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом ишемической болезни сердца и метаболических нарушений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.
ORCID ID: [0000-0001-6257-3566](https://orcid.org/0000-0001-6257-3566)

Сердобинская-Канівець Э. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца и метаболических нарушений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.
ORCID ID: [0000-0002-3888-8215](https://orcid.org/0000-0002-3888-8215)

Бондарь Т. Н., канд. биол. наук, старший научный сотрудник иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.
ORCID ID: [0000-0002-2501-317X](https://orcid.org/0000-0002-2501-317X)

Відомості про авторів:

Серик С. А., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Сердобінська-Канівець Е. М., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Бондар Т. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Information about authors:

Serik S. A., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Ischemic Heart Disease and Metabolic Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.
Serdobinska-Kanivets E. M., MD, PhD, Researcher of the Department of Ischemic Heart Disease and Metabolic Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bondar T. M., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular-Genetic Research, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Список литературы

- [1] Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton. *Cardiovascular diabetology*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- [2] Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar, P. Gao, S. R. Seshasai et al. *Lancet*. 2010. Vol. 375, Iss. 9733. P. 2215-2222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60484-9)
- [3] Naito R., Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *International heart journal*. 2017. Vol. 58, Iss. 4. P. 475-480. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-191>
- [4] Santulli G. Editorial: Cardiovascular Disease and Diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 314. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00314>
- [5] Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links / S. De Rosa, B. Arcidiacono, E. Chieffari et al. *Frontiers in endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [6] Das A., Samidurai A., Salloum F. N. Deciphering Non-coding RNAs in Cardiovascular Health and Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018. Vol. 5. P. 73. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00073>
- [7] Çakmak H. A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan medical journal*. 2020. Vol. 37, Iss. 2. P. 60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
- [8] Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R. C. Friedman, K. K. Farh, C. B. Burge, D. P. Bartel. *Genome research*. 2009. Vol. 19, Iss. 1. P. 92-105. <https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>
- [9] Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic acids research*. 2019. Vol. 47, Iss. D1. P. D155-D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
- [10] Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation / J. O'Brien, H. Hayder, Y. Zayed, C. Peng. *Frontiers in endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- [11] The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis / W. J. Chen, K. Yin, G. J. Zhao et al. *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 222, Iss. 2. P. 314-323. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020>
- [12] Human miR-221/222 in Physiological and Atherosclerotic Vascular Remodeling / D. A. Chistiakov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev. *BioMed research international*. 2015. Vol. 2015. P. 354517. <https://doi.org/10.1155/2015/354517>
- [13] MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-γ-mediated PI3K/AKT signaling / T. Chen, Y. Zhang, Y. Liu et al. *Aging*. 2019. Vol. 11, Iss. 18. P. 7510-7524. <https://doi.org/10.18632/aging.102263>
- [14] Palmitic Acid Induces MicroRNA-221 Expression to Decrease Glucose Uptake in HepG2 Cells via the PI3K/AKT/GLUT4 Pathway / F. Huang, J. Chen, J. Wang et al. *BioMed research international*. 2019. Vol. 2019. P. 8171989. <https://doi.org/10.1155/2019/8171989>
- [15] Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, S. De Rosa, H. Fox et al. *Circulation research*. 2010. Vol. 107, Iss. 5. P. 677-684. <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.215566>
- [16] Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина и др. *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, № 2. С. 70-75. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>
- [17] Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome / D. S. Karolina, S. Tavintharan, A. Armugam et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012. Vol. 97, Iss. 12. P. E2271-E2276. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
- [18] A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression / P. de Candia, G. Spinetti, C. Specchia et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, Iss. 12. P. e0188980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188980>
- [19] Профіль мікроРНК, асоційованих з ІБС, у пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу / Т. А. Швангирадзе, І. З. Бондаренко, Е. А. Трошина і др. *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13, № 4. С. 34-38.
- [20] Circulating microRNAs as Novel Biomarkers for Atherosclerosis / S. Yilmaz, S. Isbir, A. Kunt, T. Isbir. *In Vivo*. 2018. Vol. 32, Iss. 3. P. 561-565. <https://doi.org/10.21873/invivo.11276>
- [21] Serum microRNA-221 as a biomarker for diabetic retinopathy in patients associated with type 2 diabetes / H. N. Liu, X. Li, N. Wu et al. *International journal of ophthalmology*. 2018. Vol. 11, Iss. 12. P. 1889-1894. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.12.02>

- [22] MicroRNA-27 Prevents Atherosclerosis by Suppressing Lipoprotein Lipase-Induced Lipid Accumulation and Inflammatory Response in Apolipoprotein E Knockout Mice / W. Xie, L. Li, M. Zhang et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, Iss. 6. P. e0157085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157085>
- [23] Adipocyte-Derived Exosomal MIR-27a Induces Insulin Resistance in Skeletal Muscle Through Repression of PPAR γ / Y. Yu, H. Du, S. Wei et al. *Theranostics*. 2018. Vol. 8, Iss. 8. P. 2171-2188. <https://doi.org/10.7150/thno.22565>
- [24] Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1 / S. Wang, H. Ai, L. Liu et al. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2019. Vol. 317, Iss. 5. P. E911-E924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00190.2019>
- [25] miR-221 Alleviates the Ox-LDL-Induced Macrophage Inflammatory Response via the Inhibition of DNMT3b-Mediated NCoR Promoter Methylation / J. Ye, Y. Wu, R. Guo et al. *Mediators of inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 4530534. <https://doi.org/10.1155/2019/4530534>
- [26] MicroRNA-221 regulates endothelial nitric oxide production and inflammatory response by targeting adiponectin receptor 1 / C. F. Chen, J. Huang, H. Li et al. *Gene*. 2015. Vol. 565, Iss. 2. P. 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.014>
- [27] Deuilis J. A. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiological significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *International journal of obesity*. 2016. Vol. 40, Iss. 1. P. 88-101. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.170>
- [28] miR-221 negatively regulates inflammation and insulin sensitivity in white adipose tissue by repression of sirtuin-1 (SIRT1) / J. Peng, Y. Zhou, Z. Deng et al. *Journal of cellular biochemistry*. 2018. Vol. 119, Iss. 8. P. 6418-6428. <https://doi.org/10.1002/jcb.26589>
- [29] Low circulating microRNA levels in heart failure patients are associated with atherosclerotic disease and cardiovascular-related rehospitalizations / E. L. Vegter, E. S. Ovchinnikova, D. J. van Veldhuisen et al. *Clinical research in cardiology*. 2017. Vol. 106, Iss. 8. P. 598-609. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1096-z>
- [30] MIR221/MIR222-driven post-transcriptional regulation of P27KIP1 and P57KIP2 is crucial for high-glucose- and AGE-mediated vascular cell damage / G. Togliatto, A. Trombetta, P. Dentelli et al. *Diabetologia*. 2011. Vol. 54, Iss. 7. P. 1930. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2125-5>
- [31] The microRNA signature in response to insulin reveals its implication in the transcriptional action of insulin in human skeletal muscle and the role of a sterol regulatory element-binding protein-1c/myocyte enhancer factor 2C pathway / A. Granjon, M. P. Gustin, J. Rieusset et al. *Diabetes*. 2009. Vol. 58, Iss. 11. P. 2555-2564. <https://doi.org/10.2337/db09-0165>
- [32] MicroRNA-221/222 expression in atherosclerotic coronary artery plaque versus internal mammary artery and in peripheral blood samples / A. E. Bıldirici, S. Arslan, N. Özbilüm Şahin et al. *Biomarkers*. 2018. Vol. 23, Iss. 7. P. 670-675. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1474260>
- [33] MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus / D. S. Karolina, A. Armugam, S. Tavintharan et al. *PLoS One*. 2011. Vol. 6, Iss. 8. P. e22839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022839>
- [34] Nunez Lopez Y. O., Garufi G., Seyhan A. A. Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Molecular bioSystems*. 2016. Vol. 13, Iss. 1. P. 106-121. <https://doi.org/10.1039/c6mb000596a>
- [35] Predictive Effects of Circulating miR-221, miR-130a and miR-155 for Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China / Q. W. Jia, Z. H. Chen, X. Q. Ding et al. *Cellular physiology and biochemistry*. 2017. Vol. 42, Iss. 2. P. 808-823. <https://doi.org/10.1159/000478071>
- [36] Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease / X. Q. Ding, P. C. Ge, Z. Liu et al. *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 14925. <https://doi.org/10.1038/srep14925>
- [37] Li M. Y., Pan S. R., Qiu A. Y. Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer. *Genetics and molecular research*. 2016. Vol. 15, Iss. 2. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027259>
- [38] Whole blood microRNA levels associate with glycemic status and correlate with target mRNAs in pathways important to type 2 diabetes / N. Mononen, L. P. Lyytikäinen, I. Seppälä et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 8887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43793-4>
- [39] Circulating ectosomes: Determination of angiogenic microRNAs in type 2 diabetes / E. L. Stępień, M. Durak-Kozica, A. Kamińska et al. *Theranostics*. 2018. Vol. 8, Iss. 14. P. 3874-3890. <https://doi.org/10.7150/thno.23334>
- [40] Viereck J., Thum T. Circulating Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Disease and Injury. *Circulation research*. 2017. Vol. 120, Iss. 2. P. 381-399. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308434>
- literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- [2] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., & Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375(9733), 2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- [3] Naito, R., & Miyauchi, K. (2017). Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *International Heart Journal*, 58(4), 475-480. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-191>
- [4] Santulli G. (2019). Editorial: Cardiovascular Disease and Diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 10, 314. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00314>
- [5] De Rosa, S., Arcidiacono, B., Chiefari, E., Brunetti, A., Indolfi, C., & Foti, D. P. (2018). Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in endocrinology*, 9, 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [6] Das, A., Samidurai, A., & Salloum, F. N. (2018). Deciphering Non-coding RNAs in Cardiovascular Health and Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 73. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00073>
- [7] Çakmak, H. A., & Demir, M. (2020). MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan medical journal*, 37(2), 60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
- [8] Friedman, R. C., Farh, K. K., Burge, C. B., & Bartel, D. P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome research*, 19(1), 92-105. <https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>
- [9] Kozomara, A., Birgaonu, M., & Griffiths-Jones, S. (2019). miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic acids research*, 47(D1), D155-D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
- [10] O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- [11] Chen, W. J., Yin, K., Zhao, G. J., Fu, Y. C., & Tang, C. K. (2012). The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 222(2), 314-323. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020>
- [12] Chistiakov, D. A., Sobenin, I. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2015). Human miR-221/222 in Physiological and Atherosclerotic Vascular Remodeling. *BioMed research international*, 2015, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2015/354517>
- [13] Chen, T., Zhang, Y., Liu, Y., Zhu, D., Yu, J., Li, G., Sun, Z., Wang, W., Jiang, H., & Hong, Z. (2019). MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR- γ -mediated PI3K/AKT signaling. *Aging*, 11(18), 7510-7524. <https://doi.org/10.18632/aging.102263>
- [14] Huang, F., Chen, J., Wang, J., Zhu, P., & Lin, W. (2019). Palmitic Acid Induces MicroRNA-221 Expression to Decrease Glucose Uptake in HepG2 Cells via the PI3K/AKT/GLUT4 Pathway. *BioMed research international*, 2019, 8171989. <https://doi.org/10.1155/2019/8171989>
- [15] Fichtlscherer, S., De Rosa, S., Fox, H., Schwietz, T., Fischer, A., Liebetrau, C., Weber, M., Hamm, C. W., Röxe, T., Müller-Ardogan, M., Bonauer, A., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2010). Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circulation research*, 107(5), 677-684. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
- [16] Draganova, A. S., Polyakova, E. A., Kolodina, D. A., Mikheeva, K. Yu., Belyaeva, O. D., Zaraysky, M. I., Berkovich, O. A., & Shlyakhto, E. V. (2019). Expression of miRNA-27a in the serum of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*, (2), 70-75. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>
- [17] Karolina, D. S., Tavintharan, S., Armugam, A., Sepramaniam, S., Pek, S. L., Wong, M. T., Lim, S. C., Sum, C. F., & Jeyaseelan, K. (2012). Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(12), E2271-E2276. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
- [18] de Candia, P., Spinetti, G., Specchia, C., Sangalli, E., La Sala, L., Uccellatore, A., Lupini, S., Genovese, S., Matarese, G., & Ceriello, A. (2017). A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression. *PLoS one*, 12(12), e0188980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188980>
- [19] Shvangiradze, T., Bondarenko, I., Troshina, E., Shestakova, M., Ilyin, A., Nikankina, L., Karpukhin, A., Muzaffarova, T., Kipkeeva, F., Grishina, K., & Kuzevanova, A. (2016). Профіль мікроРНК, асоційований з ІБС, у пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу [Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes]. *Obesity and Metabolism*, 13(4), 34-38. [in Russian].
- [20] Yilmaz, S., Isbir, S., Kunt, A., & Isbir, T. Circulating microRNAs as Novel Biomarkers for Atherosclerosis. (2018). *In Vivo*, 32(3), 561-565. <https://doi.org/10.21873/invivo.11276>

References

- [21] Liu, H. N., Li, X., Wu, N., Tong, M. M., Chen, S., Zhu, S. S., Qian, W., & Chen, X. L. (2018). Serum microRNA-221 as a biomarker for diabetic retinopathy in patients associated with type 2 diabetes. *International journal of ophthalmology*, 11(12), 1889-1894. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.12.02>
- [22] Xie, W., Li, L., Zhang, M., Cheng, H., Gong, D., Lv, Y., ... Tang, C. K. (2016). MicroRNA-27 Prevents Atherosclerosis by Suppressing Lipoprotein Lipase-Induced Lipid Accumulation and Inflammatory Response in Apolipoprotein E Knockout Mice. *PLoS one*, 11(6), e0157085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157085>
- [23] Yu Y., Du H., Wei S., Feng L., Li J., Yao F., Zhang M., Hatch G. M., & Chen L. (2018). Adipocyte-Derived Exosomal MiR-27a Induces Insulin Resistance in Skeletal Muscle Through Repression of PPAR γ . *Theranostics*, 8(8), 2171-2188. <https://doi.org/10.7150/thno.22565>
- [24] Wang, S., Ai, H., Liu, L., Zhang, X., Gao, F., Zheng, L., Yi, J., Sun, L., Yu, C., Zhao, H., & Li, Y. (2019). Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 317(5), E911-E924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00190.2019>
- [25] Ye, J., Wu, Y., Guo, R., Zeng, W., Duan, Y., Yang, Z., & Yang, L. (2019). miR-221 Alleviates the Ox-LDL-Induced Macrophage Inflammatory Response via the Inhibition of DNMT3b-Mediated NCoR Promoter Methylation. *Mediators of inflammation*, 2019, 4530534. <https://doi.org/10.1155/2019/4530534>
- [26] Chen, C. F., Huang, J., Li, H., Zhang, C., Huang, X., Tong, G., & Xu, Y. Z. (2015). MicroRNA-221 regulates endothelial nitric oxide production and inflammatory response by targeting adiponectin receptor 1. *Gene*, 565(2), 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.014>
- [27] Deuillius J. A. (2016). MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *International journal of obesity*, 40(1), 88-101. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.170>
- [28] Peng, J., Zhou, Y., Deng, Z., Zhang, H., Wu, Y., Song, T., Yang, Y., Wei, H., & Peng, J. (2018). miR-221 negatively regulates inflammation and insulin sensitivity in white adipose tissue by repression of sirtuin-1 (SIRT1). *Journal of cellular biochemistry*, 119(8), 6418-6428. <https://doi.org/10.1002/jcb.26589>
- [29] Vegter, E. L., Ovchinnikova, E. S., van Veldhuisen, D. J., Jaarsma, T., Berezikov, E., van der Meer, P., & Voors, A. A. (2017). Low circulating microRNA levels in heart failure patients are associated with atherosclerotic disease and cardiovascular-related rehospitalizations. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 106(8), 598-609. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1096-z>
- [30] Togliatto, G., Trombetta, A., Dentelli, P., Rosso, A., & Brizzi, M. F. (2011). MIR221/MIR222-driven post-transcriptional regulation of P27KIP1 and P57KIP2 is crucial for high-glucose- and AGE-mediated vascular cell damage. *Diabetologia*, 54(7), 1930. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2125-5>
- [31] Granjon, A., Gustin, M. P., Rieusset, J., Lefai, E., Meugnier, E., Gülller, I., Cerutti, C., Paultre, C., Disse, E., Rabasa-Lhoret, R., Laville, M., Vidal, H., & Rome, S. (2009). The microRNA signature in response to insulin reveals its implication in the transcriptional action of insulin in human skeletal muscle and the role of a sterol regulatory element-binding protein-1c/myocyte enhancer factor 2C pathway. *Diabetes*, 58(11), 2555-2564. <https://doi.org/10.2337/db09-0165>
- [32] Bildirici, A. E., Arslan, S., Özbilüm Şahin, N., Berkan, Ö., Beton, O., & Yilmaz, M. B. (2018). MicroRNA-221/222 expression in atherosclerotic coronary artery plaque versus internal mammarian artery and in peripheral blood samples. *Biomarkers*, 23(7), 670-675. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1474260>
- [33] Karolina, D. S., Armugam, A., Tavintharan, S., Wong, M. T., Lim, S. C., Sum, C. F., & Jeyaseelan, K. (2011). MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus. *PLoS one*, 6(8), e22839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022839>
- [34] Nunez Lopez, Y. O., Garufi, G., & Seyhan, A. A. (2016). Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Molecular bioSystems*, 13(1), 106-121. <https://doi.org/10.1039/c6mb00596a>
- [35] Jia, Q. W., Chen, Z. H., Ding, X. Q., Liu, J. Y., Ge, P. C., An, F. H., Li, L. H., Wang, L. S., Ma, W. Z., Yang, Z. J., & Jia, E. Z. (2017). Predictive Effects of Circulating miR-221, miR-130a and miR-155 for Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China. *Cellular physiology and biochemistry*, 42(2), 808-823. <https://doi.org/10.1159/000478071>
- [36] Ding, X. Q., Ge, P. C., Liu, Z., Jia, H., Chen, X., An, F. H., ... Jia, E. Z. (2015). Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Scientific reports*, 5, 14925. <https://doi.org/10.1038/srep14925>
- [37] Li, M. Y., Pan, S. R., & Qiu, A. Y. (2016). Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer. *Genetics and molecular research: GMR*, 15(2), 10.4238/gmr.15027259. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027259>
- [38] Mononen, N., Lyytikäinen, L., Seppälä, I., Mishra, P., Juonala, M., Waldenberger, M., ... Raitoharju, E. (2019). Whole blood microRNA levels associate with glycemic status and correlate with target mRNAs in pathways important to type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 9(1), 8887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43793-4>
- [39] Stepien, E., Durak-Kozica, M., Kamińska, A., Targosz-Korecka, M., Libera, M., Tylko, G., ... Enguita, F. J. (2018). Circulating ectosomes: Determination of angiogenic microRNAs in type 2 diabetes. *Theranostics*, 8(14), 3874-3890. <https://doi.org/10.7150/thno.23334>
- [40] Viereck, J., & Thum, T. (2017). Circulating Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Disease and Injury. *Circulation research*, 120(2), 381-399. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308434>

Вплив дапагліфлозину на структурно-функціональні властивості артеріальних судин у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням

О. А. Солов'юк¹*, Р. Л. Кулинич²

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», ²Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, надлишкова вага, ожиріння, артеріальна жорсткість, дапагліфлозин.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 306-312

*E-mail: alsolovyuk@gmail.com

Сучасні напрями лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу повинні включати не тільки нормалізацію порушень вуглеводного обміну, але й можливий позитивний вплив на серцево-судинну систему. Використання препарату дапагліфлозин протягом кількох років показало зменшення проявів серцевої недостатності. Але можливе значення дапагліфлозину в реверсії структурно-функціональних змін артерій у хворих на ЦД 2 типу та ожирінням вивчено недостатньо.

Мета роботи – встановити можливість корекції структурно-функціональних порушень артеріальних судин у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з надлишковою масою тіла (НМТ) й ожирінням дапагліфлозином у складі комплексної терапії.

Матеріали та методи. Обстежили 99 осіб, з-поміж них – 71 хворий на ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» ЗОР. Діагноз ЦД верифікований згідно з первинною документацією. Всі хворі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. У першу групу ввійшли 36 осіб (14 жінок і 22 чоловіки) із НМТ та ожирінням (індекс маси тіла >25), середній вік – 55,91 ± 1,58 року, тривалість ЦД становила в середньому 8,55 ± 0,65 року (з розбігом від уперше виявленого до 18 років). У другу групу ввійшли 35 осіб (11 жінок і 24 чоловіки з нормальною масою тіла (індекс маси тіла ≤25), середній вік – 56,91 ± 1,95 року, тривалість ЦД становила в середньому 5,73 ± 1,02 року (з розбігом від уперше виявленого до 22 років). Контроль – 28 практично здорових осіб, група зіставна з першою та другою групами за статтю (11 жінок, 17 чоловіків) і віком (56,05 ± 1,88 року). Обстеженим першої групи як протидіабетичний засіб призначали дапагліфлозин у добовій дозі 10 мг у складі комплексної терапії. Всі обстеження виконали до початку лікування дапагліфлозином і через 12 тижнів терапії.

Результати. У пацієнтів із ЦД 2 типу та НМТ визначили вищий рівень експресії каспази-3, показника TGF-β1, збільшення артеріальної жорсткості в судинах еластичного та м'язового типу порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу без НМТ і, особливо, щодо показників контрольної групи. Протягом лікування дапагліфлозином у складі комплексної терапії зареєстрували вірогідне зниження показника TGF-β1, експресії каспази-3 та зниження швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях м'язового та еластичного типу на верхніх і нижніх кінцівках у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням.

Висновки. Терапія дапагліфлозином, крім вірогідного гальмування процесів фіброзування й активації механізмів апоптозу при ЦД, статистично значущо сприяє поліпшенню пружно-еластичних властивостей судин як еластичного, так і м'язового типу, зменшуючи прогресування васкулопатії. В осіб із підвищеною експресією фібротичного маркера TGF-β1 виявили вірогідно жорсткіші судини еластичного й м'язового типу, що свідчить на можливу патогенетичну роль TGF-β1 як одного із потенційних прогностичних біомаркерів артеріальної ригідності та негативного фактора кардіо-васкулярного ризику у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ.

Key words: type 2 diabetes mellitus, overweight, obesity, arterial stiffness, dapagliflozin.

Pathologia 2020; 17 (3), 306-312

Effect of dapagliflozin on the structural and functional properties of arterial vessels in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity

O. A. Soloviuk, R. L. Kulynych

Modern trends in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM) should include not only the normalization of carbohydrate metabolism disorders, but also a possible positive effect on the cardiovascular system. The use of the drug dapagliflozin for several years has proven to reduce the manifestations of heart failure. However, the possible significance of dapagliflozin in the reversal of structural and functional changes in the arteries in patients with type 2 DM and obesity has not been studied enough.

The aim of the study was to establish the possibility of correction of structural and functional disorders of arterial vessels in patients with type 2 DM in combination with excess body weight (EBW) and obesity with dapagliflozin as part of complex therapy.

Material and methods. 99 people were examined, including 71 patients with diabetes mellitus, the DM (type 2) diagnosis was verified according to the primary documentation. All patients provided written informed consent to participate in the study. Among the patients, the first group consisted of 36 people (14 women and 22 men) with EBW and obesity (body mass index >25), average age 55.91 ± 1.58 years, the duration of DM was on average 8.55 ± 0.65 years (with a range from the first identified to 18 years). The second group consisted of 35 people (11 women and 24 men with normal body weight (body mass index ≤25), the average age was 56.91 ± 1.95 years, the duration of DM was on average 5.73 ± 1.02 years (with a range from the first identified to 22 years). As a control, a group of 28 practically healthy individuals was examined, which was comparable to the first and second groups in terms of gender (11 women, 17 men) and age (56.05 ± 1.88 years old).

Dapagliflozin was prescribed to the examined persons of the 1st group in a daily dose of 10 mg as an antidiabetic agent as part of complex therapy. All examinations were carried out before the start of dapagliflozin treatment, as well as after 12 weeks of therapy.

Results. Patients with type 2 DM and EBW showed the highest level of expression of caspase-3, TGF- β 1 and an increase in arterial stiffness in elastic and muscular vessels compared to patients with type 2 DM without EBW, and especially compared to the control group. During treatment with dapagliflozin as part of complex therapy, a significant decrease in the TGF- β 1 index, caspase-3 expression and a decrease in the speed of pulse wave propagation through the muscular and elastic arteries on the upper and lower extremities were recorded in patients with type 2 DM in combination with EBW and obesity.

Conclusions. Dapagliflozin therapy, in addition to reliable inhibition of fibrosis processes and mechanisms of apoptosis activation in diabetes, also statistically significantly improves the arterial wall stiffness of both elastic and muscular vessels, reducing the progression of vasculopathies. In individuals with increased expression markers of fibrosis TGF- β 1, significantly more rigid vessels of the elastic and muscular type are determined, which indicates a possible pathogenetic role of TGF- β 1 as one of the potential prognostic biomarkers of arterial stiffness and a negative factor of cardiovascular risk in patients with type 2 DM in combination with EBW.

Влияние дапаглифлозина на структурно-функциональные свойства артериальных сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением

Е. А. Соловьев, Р. Л. Кулинич

Современные направления лечения сахарного диабета (СД) 2 типа должны включать не только нормализацию нарушений углеводного обмена, но и возможное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Использование препарата дапаглифлозин в течение нескольких лет доказало уменьшение проявлений сердечной недостаточности. Однако возможное значение дапаглифлозина в реверсии структурно-функциональных изменений артерий у больных СД 2 типа и ожирением изучено недостаточно.

Цель работы – установить возможность коррекции структурно-функциональных нарушений артериальных сосудов у больных СД 2 типа в сочетании с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением дапаглифлозином в составе комплексной терапии.

Материалы и методы. Обследовали 99 человек, в том числе 71 пациента с СД 2 типа, которые находились на стационарном лечении в КУ «Областной клинический эндокринологический диспансер» ЗОР. Диагноз СД верифицирован согласно первичной документации. Все больные предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Первую группу составили 36 человек (14 женщин и 22 мужчины) с ИМТ и ожирением (индекс массы тела >25), средний возраст – 55,91 ± 1,58 года, длительность СД составила в среднем 8,55 ± 0,65 года (с разбегом от впервые диагностированного до 18 лет). Вторую группу составили 35 человек (11 женщин и 24 мужчины) с нормальной массой тела (индекс массы тела ≤25), средний возраст – 56,91 ± 1,95 года, длительность СД составила в среднем 5,73 ± 1,02 года (с разбегом от впервые диагностированного до 22 лет). Контроль – 28 практически здоровых лиц, группа сопоставима с первой и второй группами по полу (11 женщин, 17 мужчин) и возрасту (56,05 ± 1,88 года). Обследованным первой группы как противодиабетическое средство назначали дапаглифлозин в суточной дозе 10 мг в составе комплексной терапии. Все обследования проведены до начала лечения дапаглифлозином и через 12 недель терапии.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа и ИМТ установили самый высокий уровень экспрессии каспазы-3, показателя TGF- β 1, увеличение артериальной жесткости в сосудах эластического и мышечного типа относительно пациентов с СД 2 типа без ИМТ и, особенно, по сравнению с контрольной группой. В процессе лечения дапаглифлозином в составе комплексной терапии зарегистрировано достоверное снижение показателя TGF- β 1, экспрессии каспазы-3 и снижение скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типа на верхних и нижних конечностях у больных СД 2 типа в сочетании с ИМТ и ожирением.

Выводы. Терапия дапаглифлозином, помимо достоверного торможения процессов фиброобразования и активации механизмов апоптоза при СД, статистически значимо способствует улучшению упруго-эластических свойств сосудов как эластического, так и мышечного типа, уменьшая прогрессирование васкулопатий. У пациентов с повышенной экспрессией фибротического маркера TGF- β 1 определены достоверно более жесткие сосуды эластического и мышечного типа, что указывает на возможную патогенетическую роль TGF- β 1 как одного из потенциальных прогностических биомаркеров артериальной ригидности и отрицательного фактора кардиоваскулярного риска у больных СД 2 типа в сочетании с ИМТ.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД) – надзвичайно поширене захворювання, що характеризується порушенням усіх видів метаболізму, а також із часом призводить до розвитку хронічних ускладнень, передусім з боку серцево-судинної системи [1]. Переважна більшість хворих на ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла (НМТ) та ожиріння, що зумовлює необхідність розглядати таких пацієнтів із позицій коморбідності.

Останніми роками дослідники приділяють чималу увагу вивченню патогенетичних механізмів ураження артеріальних судин на тлі порушень вуглеводного обміну [2].

Доволі вивченими є питання щодо дисфункції судинного ендотелію при ЦД та ожирінні, однак недостатньо вивчено порушення функції середнього шару артерій великого калібру, що призводить до

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, избыточный вес, ожирение, артериальная жесткость, дапаглифлозин.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 306-312

Таблиця 1. Характеристика обстежених (M ± m (95 % ДІ))

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 36)	2 група (n = 35)	% різниця, 2 vs 1
HbA1c, %	10,14 ± 0,28 (9,59–10,7)	9,02 ± 0,46 (8,10–9,93)	11,05 %
Загальний холестерин, ммоль/л	5,20 ± 0,21 (4,78–5,63)	5,19 ± 0,19 (4,83–5,58)	0,19 %
Тригліцериди, ммоль/л	2,5 ± 0,2 (2,09–2,9)	2,27 ± 0,14 (1,99–2,56)	9,20 %
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,23 ± 0,05 (1,12–1,34)	1,26 ± 0,04 (1,18–1,35)	-2,44 %
ІМТ, кг/м ²	35,11 ± 1,19 (32,72–37,50)	23,88 ± 0,27 (23,35–24,41)*	31,99 %

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з 1 групою.

артеріальної жорсткості та надалі відіграє певну роль у кальцифікації цих структур [3].

Сучасні напрями лікування ЦД типу 2 повинні включати не тільки нормалізацію порушень вуглеводного обміну, але й можливий позитивний вплив на серцево-судинну систему. Використання препарату дапагліфлозин протягом кількох років показало зменшення проявів серцевої недостатності. Але можливе значення дапагліфлозину в реверсії структурно-функціональних змін артерій у хворих на ЦД 2 типу та ожирінням вивчено недостатньо.

Мета роботи

Встановити можливість корекції структурно-функціональних порушень артеріальних судин у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з надлишковою масою тіла й ожирінням дапагліфлозином у складі комплексної терапії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 99 осіб, з-поміж них – 71 хворий на ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» ЗОР. Діагноз ЦД верифікований згідно з первинною документацією. У першу групу ввійшли 36 осіб (14 жінок і 22 чоловіки) із НМТ та ожирінням (індекс маси тіла >25), середній вік – 55,91 ± 1,58 року, тривалість ЦД становила в середньому 8,55 ± 0,65 року (розбігом від уперше виявленого до 18 років). У другу групу ввійшли 35 осіб (11 жінок і 24 чоловіки з нормальною масою тіла (індекс маси тіла ≤25), середній вік – 56,91 ± 1,95 року, тривалість ЦД становила в середньому 5,73 ± 1,02 року (з розбігом від уперше виявленого до 22 років). Контроль – 28 практично здорових осіб, група зіставна з першою та другою групами за статтю (11 жінок, 17 чоловіків) і віком (56,05 ± 1,88 року).

Усі хворі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для встановлення артеріальної жорсткості використовували визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШРПХ) по артеріях м'язового типу на руках (ШРПХ_r) і ногах (ШРПХ_n), а також артеріях еластичного типу (ШРПХ_e). Завдання виконали за допомогою автоматизованого реовазографічного комплексу ReoCom (ХАІ Медика, Україна) за відповідними інструкціями щодо проведення дослідження.

Кров для досліджень брали з кубітальної вени вранці натще між 8:00 і 9:00. Для взяття зразків крові використовували стерильні системи Vacutainers Systems виробництва Becton Dickinson and Company. Для отримання сироватки крові використовували пробірки з сепарувальним гелем. Кров брали й обробляли за інструкцією виробника. Рівень трансформувального фактора росту β_1 оцінювали ІФА-методом твердофазного імуноферментного аналізу, використовуючи комерційні тест-системи і набір фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) згідно з інструкцією в умовах *in vitro*. Вміст Caspase-3 у крові визначали ІФА-методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і набору фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) згідно з інструкцією в умовах *in vitro*. Усі ІФА-методи застосували, використавши повнопланшетний напівавтоматичний імуноферментний аналізатор SUNRISE TS виробництва фірми Tecan (Австрія) в центральній лабораторії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Усі пацієнти до первинного обстеження отримували пероральну цукрознижувальну терапію, але потребували інтенсифікації лікування, враховуючи значення глікозильованого гемоглобіну як маркера ефективності лікування ЦД. Обстеженим першої групи як протидіабетичний засіб призначили дапагліфлозин у добовій дозі 10 мг у складі комплексної терапії (з візитом контролю терапії через 12 тижнів лікування). Пацієнтам другої групи для інтенсифікації терапії індивідуально збільшували дози цукрознижувальних препаратів, що призначені раніше (метформін, похідні сульфонілсечовини або інгібітори дипептидилпептидази-4).

Під час статистичного опрацювання результатів використовували ліцензійну програму Statistica® for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США, ліцензійний номер RGXR412D674002FWC7). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова–Смирнова (D). Дані наведені як середнє (M) і стандартна помилка репрезентативності вибіркового середнього значення (m), 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) або медіана (Me) і міжквартильний діапазон (25–75 перцентилі, Q_{25-75}). Порівняння груп за якісною ознакою, а також під час дослідження частот виявлення показників виконали за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали, використовуючи метод Mann–Whitney. Статистичну значущість між залежними вибірками оцінювали з використанням критерію Wilcoxon. Для всіх видів аналізу статистично вірогідними вважали відмінності на рівні менше ніж 0,05.

Результати

У таблиці 1 наведена характеристика метаболічних показників обстежених.

Під час аналізу ліпідної панелі в пацієнтів обох груп не зареєстрували вірогідну різницю, показники загального холестерину й окремих його фракцій були майже однаковими. За станом вуглеводного обміну перша та друга групи зіставні, але їхні відповідні значення не відповідали компенсації, тому

Таблиця 2. Структурно-функціональний стан артеріальних судин в обстежених (M ± m (95 % ДІ))

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 36)	2 група (n = 35)	Контроль (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
ШРПХм вк, м/с	12,65 ± 0,23 (12,18–13,12)*	10,85 ± 0,35 (10,14–11,55)*#	8,45 ± 0,34 (7,78–9,12)	-14,23 %
ШРПХе, м/с	9,08 ± 0,21 (8,66–9,49)*	8,25 ± 0,30 (7,65–8,85) **	6,38 ± 0,26 (5,85–6,90)	-9,14 %
ШРПХм нк, м/с	13,40 ± 0,19 (13,02–13,78)*	11,77 ± 0,30 (11,17–12,38) **	8,89 ± 0,32 (8,24–9,54)	-12,16 %

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з контролем; #: статистично вірогідна різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з 1 групою.

Таблиця 3. Рівень трансформувального фактора росту бета-1 та експресії апоптотичного маркера каспази-3 в обстежених (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник, одиниці вимірювання	1 група, (n = 36)	2 група, (n = 35)	Контроль, (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
TGF-β ₁ , пг/мл	798,98 [725,07–1042,1]*	658,97 [623,41–695,64] **	579,91 [548,54–655,34]	-17,54 %
Каспаза-3, нг/мл	19,47 ± 0,24 (19,00–19,95)*	16,47 ± 0,72 (15,02–17,92)**	11,07 ± 2,51 (6,05–16,09)	-15,41 %

*: статистично значущі розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з контролем; #: статистично значущі розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з 1 групою.

Таблиця 4. Зміни структурно-функціонального стану артеріальних судин в обстежених у процесі лікування (M ± m (95 % ДІ))

Показник, одиниці вимірювання	До лікування (n = 36)	Через 3 місяці (n = 36)	Контроль (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
ШРПХм вк, м/с	12,65 ± 0,23 (12,18–13,12)	10,29 ± 0,20 (9,89–10,68)*	8,45 ± 0,34 (7,78–9,12)	-18,66 %
ШРПХе, м/с	9,08 ± 0,21 (8,66–9,49)	7,05 ± 0,19 (6,67–7,44)*	6,38 ± 0,26 (5,85–6,90)	-22,36 %
ШРПХм нк, м/с	13,40 ± 0,19 (13,02–13,78)	9,70 ± 0,19 (9,31–10,09)*	8,89 ± 0,32 (8,24–9,54)	-27,61 %

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 5. Динаміка рівня трансформувального фактора росту бета-1 і показника каспази-3 в обстежених у процесі лікування (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник, одиниці вимірювання	До лікування (n = 36)	Через 3 місяці (n = 36)	Контроль (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
TGF-β ₁ , пг/мл	798,98 [725,07–1042,1]	285,43 [64,9–466,65]*	579,91 [548,54–655,34]	-64,28%
Каспаза-3, нг/мл	19,47 ± 0,24 (19,00–19,95)	7,91 ± 1,43 (5,06–10,76) *	11,07 ± 2,51 (6,05–16,09)	-59,37%

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з даними до лікування.

потребували корекції цукрознижувальної терапії в бік інтенсифікації.

Структурно-функціональний стан артеріальних судин різного типу в обстежених наведений у таблиці 2.

У пацієнтів із НМТ та ожирінням показник ШРПХ верхніх кінцівок вищий, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла на 14,23 % ($p < 0,05$), а також більший, ніж в осіб контрольної групи на 33,04 % ($p < 0,05$). Артеріальна жорсткість у судинах нижніх кінцівок ще більша в пацієнтів із ЦД. Різниця між відповідними показниками першої та другої груп становила 12,16 %, осіб першої та контрольної груп – 33,66 % ($p < 0,05$). В артеріях еластичного типу також визначили зміну в бік підвищення щільності судин в осіб із ЦД 2 типу та НМТ. Показник ШРПХе вірогідно вищий в осіб першої групи порівняно з другою та контрольною на 9,14 % і 29,74 % ($p < 0,05$) відповідно. Отже, в пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну з НМТ виявили збільшення артеріальної жорсткості в судинах еластичного та м'язового типу.

У таблиці 3 наведений вміст трансформувального фактора росту бета-1 та експресію апоптотичного маркера каспази-3 в обстежених.

У першій групі пацієнтів рівень TGF-β₁ максимальний і становить майже 800 пг/мл ($p < 0,05$ щодо контролю). У пацієнтів другої групи, в яких діагностували ЦД 2 типу без НМТ, значення цього показника на 17,54 % менше, ніж у першій групі ($p < 0,05$). Коморбідність ЦД 2 типу з ожирінням призвела до статистично значущої елевації маркера TGF-β₁ у крові обстежених, що відіграє важливу роль у розвитку апоптозу та блокуванні механізмів захисту клітин від програмованого знищення, збільшуючи кількість клітин, що загинуть у майбутньому.

У пацієнтів із ЦД 2 типу та НМТ визначили найви-

щий рівень експресії каспази-3 – 19,47 ± 0,24 нг/мл; це на 15,41 % ($p < 0,05$) більше, ніж у пацієнтів із ЦД 2 типу без НМТ (16,47 ± 0,72 нг/мл), а також майже вдвічі більше, ніж в осіб контрольної групи.

У таблиці 4 показана динаміка змін артеріальної жорсткості судин в осіб, які отримували дапагліфлосин у складі комплексної терапії.

За даними, що наведені, через 3 місяці лікування з використанням дапагліфлосину виявили вірогідне зниження ШРПХ по артеріях м'язового типу на верхніх і нижніх кінцівках (на 18,66 % і 27,61 % відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках). Але показник ШРПХе мав тенденцію до зниження, що перебувала в межах статистично значущих результатів, і становив на 22,36 % менше щодо відповідних даних пацієнтів до лікування.

У таблиці 5 наведені результати визначення TGF-β₁ та каспази-3 у процесі лікування дапагліфлосином.

Через 3 місяці терапії отримали вірогідне зниження показника TGF-β₁, різниця з відповідним значенням до початку лікування становила 64,28 % ($p < 0,05$). У процесі лікування дапагліфлосином у складі комплексної терапії зареєстрували достовірне зниження експресії каспази-3 у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням. Різниця з відповідним вихідним значенням дорівнювала майже 60 % ($p < 0,05$).

Надалі поділили вибірку першої та другої груп за медіаною показника TGF-β₁. Виявилось, що з-поміж осіб першої групи з TGF-β₁ понад 800 пг/мл кількість пацієнтів із вираженими порушеними пружно-еластичними властивостями артерій (ШРПХе >9 м/с і ШРПХм нк >13 м/с) незалежно від віку, а також у разі зіставного артеріального тиску (АТ), параметрів ліпідної панелі та ступеня декомпенсації вуглеводного

обміну статистично вірогідно більша, ніж з-поміж хворих із рівнем TGF- β_1 менше ніж 800 пг/мл ($\chi^2_e = 9,47$ при $p = 0,002$ і $\chi^2_m = 6,78$ при $p = 0,009$). У другій групі подібні відмінності не визначили.

Отже, в осіб із підвищеною експресією фібротичного маркера TGF- β_1 виявили вірогідно жорсткіші судини як еластичного (детермінують ризик серцево-судинних ускладнень), так і м'язового типу (частіше асоціюються з вазопатіями нижніх кінцівок як основним ускладненням у разі розвитку ЦД). Це свідчить про можливу патогенетичну роль TGF- β_1 як одного з потенційних прогностичних біомаркерів артеріальної ригідності та негативного фактора кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД у поєднанні з НМТ.

Обговорення

Жорсткість артерій пов'язана з підвищенням ризику розвитку атеросклерозу, а також є незалежним прогностичним маркером кардіоваскулярного ризику [4]. Жорсткість артерій може вимірюватися неінвазивними, відтворюваними та відносно недорогими методами (зокрема з використанням методів реовазографії).

У дослідженні отримали дані щодо патологічних змін артеріальних судин різного калібру у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням, що характеризувалися збільшенням їхньої щільності. Показник ШРПХ був підвищеним в судинах і м'язового, й еластичного типів. Здійснили багато досліджень, що показали важливість артеріальної жорсткості в патогенезі діабетичної ангіопатії [5]. Механізм дії дапагліфлозину сприяє суттєвим гемодинамічним змінам, передусім зменшенню об'єму крові, що циркулює, на тлі зниження рівня глікемії [6]. У дослідженні [7] доведено позитивний вплив дапагліфлозину на системну та ниркову судинну функцію, що пов'язано з поліпшенням ендотеліальної функції, артеріальної жорсткості, зниженням рівня оксидативного стресу, не виявили зміни адренергічного тону при заявленому натрійуретичному впливі препарату.

Тривала терапія з використанням цукрознижувальних препаратів групи SGLT2, як-от дапагліфлозин, сприяє відновленню нормальної ендотеліальної функції артеріальних судин, що доведено і на лабораторних тваринах [8], і в пацієнтів із ЦД 2 типу. Вивчаючи вплив дапагліфлозину на артеріальну жорсткість, в одному з досліджень показали суттєве зниження ШРПХ в аорті вже через кілька днів лікування, що не залежало від рівня АТ, як у разі терапії з призначенням антигіпертензивних засобів [9]. Це доводить ангіопротекторну ефективність дапагліфлозину щодо зменшення впливу на функціональну складову артеріальної жорсткості ендотелій-опосередкованих механізмів при ЦД 2 типу [10].

У дослідженні виявили суттєве зниження рівня TGF- β , під час лікування дапагліфлозином, що підтверджує факт ангіопротекції. Результати підтверджено в інших дослідженнях, зокрема на лабораторних тваринах, де один із представників групи інгібіторів SGLT2, емпагліфлозин, зменшував явища оксидативного стресу та знижував рівень TGF- β , [11].

Як відомо, TGF β_1 відіграє провідну роль у розвитку серцево-судинних ускладнень передусім у хворих на

ЦД 2 типу [12]. Ця субстанція – причина фіброзу [13], накопичення позаклітинного матриксу [14] та епітеліальної/ендотеліально-мезенхімальної трансформації [15], що беруть участь у патогенезі ушкодження судин. Використання препаратів групи SGLT2 визнано високоефективним у разі прогресування діабетичної нефропатії [16], що пов'язано зі зменшенням явищ фіброзу в паренхімі нирок і зниженням рівня прозапальних субстанцій, насамперед рівня TGF β_1 . Отже, можна припустити, що дапагліфлозину притаманні властивості модулятора процесів запалення та фіброзу.

Фібротичні й запальні зміни в організмі нерозривно пов'язані з апоптотичними процесами, активність яких під час ЦД 2 типу суттєво зростає [17]. Дослідження на лабораторних тваринах *in vitro* та *in vivo* показали, що дапагліфлозин має властивості регулятора стрес-опосередкованого апоптозу у тканинних структурах нирок [18]. Позитивний вплив показано щодо структурно-функціонального стану нирок, а також інших компонентів серцево-судинної системи.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД 2 типу та НМТ визначили вищий рівень експресії каспази-3, показника TGF- β_1 , збільшення артеріальної жорсткості в судинах еластичного та м'язового типу порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу без НМТ і, особливо, щодо показників контрольної групи.

2. Протягом лікування дапагліфлозином у складі комплексної терапії зареєстрували вірогідне зниження показника TGF- β_1 , експресії каспази-3 та зниження швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях м'язового та еластичного типу на верхніх і нижніх кінцівках у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням.

3. В осіб із підвищеною експресією фібротичного маркера TGF- β_1 виявили вірогідно жорсткіші судини еластичного й м'язового типу, що свідчить на можливу патогенетичну роль TGF- β_1 як одного з потенційних прогностичних біомаркерів артеріальної ригідності у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням, на відміну від зіставної групи хворих без НМТ.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні експресії каспази-3 та стану апоптозу у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням на тлі лікування дапагліфлозином залежно від базового рівня оментину крові (як коваріати).

Фінансування

Робота є фрагментом НДР ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»: «Перебіг артеріальної гіпертензії у сполученні з загальними захворюваннями легень та суголів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика і лікування», В.Н.Р. 03.23.03-15, № держреєстрації 0115U000658.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 19.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2020

Відомості про авторів:

Солов'юк О. А., аспірант каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0003-2747-2406](https://orcid.org/0000-0003-2747-2406)

Кулинич Р. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Soloviyuk O. A., Postgraduate student of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Kulynych R. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Солов'юк Е. А., аспирант каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Кулинич Р. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- Taylor R., Al-Mrabeh A., Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*. 2019. Vol. 7, Iss. 9. P. 726-736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2)
- Perng W., Oken E., Dabelea D. Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, Iss. 10. P. 1779-1788. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4914-1>
- The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics / J. McMurray, D. L. DeMets, S. E. Inzucchi et al. *European journal of heart failure*. 2019. Vol. 21, Iss. 11. P. 1402-1411. <https://doi.org/10.1002/ehf.1548>
- Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes / F. S. Pan, M. Xu, L. Yu et al. *European journal of radiology*. 2019. Vol. 111. P. 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.12.016>
- Transforming growth factor- β 1 and diabetic nephropathy / A. S. Chang, C. K. Hathaway, O. Smithies, M. Kakoki. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2016. Vol. 310, Iss. 8. P. F689-F696. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00502.2015>
- Dapagliflozin rescues endoplasmic reticulum stress-mediated cell death / R. Shibusawa, E. Yamada, S. Okada et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 9887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46402-6>
- Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial / M. E. Nassif, S. L. Windsor, F. Tang et al. *Circulation*. 2019. Vol. 140, Iss. 18. P. 1463-1476. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929>
- Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin / I. Avgerinos, A. Liakos, A. Tsapas, E. Bekiari. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2019. Vol. 12. P. 2549-2557. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S190356>
- Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes / I. Papakitsou, G. Vougiouklakis, M. S. Elisaf, T. D. Filippatos. *Clinical pharmacology : advances and applications*. 2019. Vol. 11. P. 133-143. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S172353>
- Tromp J., Collins S. P. Dapagliflozin in heart failure: new frontiers. *European journal of heart failure*. 2019. Vol. 21, Iss. 11. P. 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/ehf.1633>
- Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat / S. H. Park, M. A. Farooq, S. Gaertner et al. *Cardiovascular diabetology*. 2020. Vol. 19, Iss. 1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>
- Giraldo-Grueso M., Echeverri D. From Endothelial Dysfunction to Arterial Stiffness in Diabetes Mellitus. *Current diabetes reviews*. 2020. Vol. 16, Iss. 3. P. 230-237. <https://doi.org/10.2174/1573399814666181017120415>
- A unifying model of glucotoxicity in human renal proximal tubular epithelial cells and the effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin / T. Eleftheriadis, G. Pissas, K. Tsogka et al. *International urology and nephrology*. 2020. Vol. 52, Iss. 6. P. 1179-1189. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02481-3>
- Comparative Study of the Effects of GLP1 Analog and SGLT2 Inhibitor against Diabetic Cardiomyopathy in Type 2 Diabetic Rats: Possible Underlying Mechanisms / A. M. Hussein, E. A. Eid, M. Taha et al. *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, Iss. 3. P. 43. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030043>
- Wang S. Q., Li D., Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- β 1/Smad pathway. *The journal of physiological sciences: JPS*. 2019. Vol. 69, Iss. 6. P. 861-873. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00696-3>
- Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- β 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney / Y. Jia, M. A. Reddy, S. Das et al. *The Journal of biological chemistry*. 2019. Vol. 294, Iss. 34. P. 12695-12707. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007575>
- Smina T. P., Rabeka M., Viswanathan V. Diabetic Foot Ulcer as a Cause of Significant Decline in the Renal Function Among South Indian Population With Type 2 Diabetes: Role of TGF- β 1 and CCN Family Proteins. *The international journal of lower extremity wounds*. 2019. Vol. 18, Iss. 4. P. 354-361. <https://doi.org/10.1177/1534734619862704>
- Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction / N. Zhang, B. Feng, X. Ma et al. *Cardiovascular diabetology*. 2019. Vol. 18, Iss. 1. P. 107. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0914-1>

References

- Taylor R., Al-Mrabeh A., & Sattar, N. (2019). Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(9), 726-736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2)
- Perng, W., Oken, E., & Dabelea, D. (2019). Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. *Diabetologia*, 62(10), 1779-1788. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4914-1>
- McMurray, J., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Bengtsson, O., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., & DAPA-HF Committees and Investigators (2019). The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European journal of heart failure*, 21(11), 1402-1411. <https://doi.org/10.1002/ehf.1548>
- Pan, F. S., Xu, M., Yu, L., Luo, J., Li, M. Y., Liang, J. Y., Zheng, Y. L., & Xie, X. Y. (2019). Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes. *European journal of radiology*, 111, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.12.016>
- Chang, A. S., Hathaway, C. K., Smithies, O., & Kakoki, M. (2016). Transforming growth factor- β 1 and diabetic nephropathy. *American journal of physiology. Renal physiology*, 310(8), F689-F696. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00502.2015>
- Shibusawa, R., Yamada, E., Okada, S., Nakajima, Y., Bastie, C. C., Maeshima, A., Kaira, K., & Yamada, M. (2019). Dapagliflozin rescues endoplasmic reticulum stress-mediated cell death. *Scientific reports*, 9(1), 9887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46402-6>
- Nassif, M. E., Windsor, S. L., Tang, F., Khariton, Y., Husain, M., Inzucchi, S. E., ... Kosiborod, M. (2019). Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*, 140(18), 1463-1476. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929>
- Avgerinos, I., Liakos, A., Tsapas, A., & Bekiari, E. (2019). Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 12, 2549-2557. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S190356>
- Papakitsou, I., Vougiouklakis, G., Elisaf, M. S., & Filippatos, T. D. (2019). Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes. *Clinical pharmacology : advances and applications*, 11, 133-143. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S172353>
- Tromp, J., & Collins, S. P. (2019). Dapagliflozin in heart failure: new frontiers. *European journal of heart failure*, 21(11), 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/ehf.1633>
- Park, S. H., Farooq, M. A., Gaertner, S., Bruckert, C., Qureshi, A. W., Lee, H. H., Benrahla, D., Pollet, B., Stephan, D., Ohlmann, P., Lessinger, J. M., Mayoux, E., Auger, C., Morel, O., & Schini-Kerth, V. B. (2020). Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>
- Giraldo-Grueso, M., & Echeverri, D. (2020). From Endothelial Dysfunction to Arterial Stiffness in Diabetes Mellitus. *Current diabetes reviews*, 16(3), 230-237. <https://doi.org/10.2174/1573399814666181017120415>

- [13] Eleftheriadis, T., Pissas, G., Tsogka, K., Nikolaou, E., Liakopoulos, V., & Stefanidis, I. (2020). A unifying model of glucotoxicity in human renal proximal tubular epithelial cells and the effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *International urology and nephrology*, 52(6), 1179-1189. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02481-3>
- [14] Hussein, A. M., Eid, E. A., Taha, M., Elshazli, R. M., Bedir, R. F., & Lashin, L. S. (2020). Comparative Study of the Effects of GLP1 Analog and SGLT2 Inhibitor against Diabetic Cardiomyopathy in Type 2 Diabetic Rats: Possible Underlying Mechanisms. *Biomedicines*, 8(3), 43. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030043>
- [15] Wang, S. Q., Li, D., & Yuan, Y. (2019). Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- β 1/Smad pathway. *The journal of physiological sciences : JPS*, 69(6), 861-873. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00696-3>
- [16] Jia, Y., Reddy, M. A., Das, S., Oh, H. J., Abdollahi, M., Yuan, H., Zhang, E., Lanting, L., Wang, M., & Natarajan, R. (2019). Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- β 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney. *The Journal of biological chemistry*, 294(34), 12695-12707. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007575>
- [17] Smina, T. P., Rabeka, M., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic Foot Ulcer as a Cause of Significant Decline in the Renal Function Among South Indian Population With Type 2 Diabetes: Role of TGF- β 1 and CCN Family Proteins. *The international journal of lower extremity wounds*, 18(4), 354-361. <https://doi.org/10.1177/1534734619862704>
- [18] Zhang, N., Feng, B., Ma, X., Sun, K., Xu, G., & Zhou, Y. (2019). Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0914-1>

Філотипи мікробіоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням

С. М. Коваль  *A,E,F, І. О. Снігурська  B,C,D, К. О. Юшко  B,C,D

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити вміст основних філотипів мікробіоти кишечника (МК) (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) в жителів України, які хворі на артеріальну гіпертензію (АГ), що перебігає на тлі абдомінального ожиріння (АО) та метаболічних порушень.

Матеріали та методи. Обстежили 70 хворих (жителі України) на АГ II стадії, 2–3 ступенів (46 пацієнтів з АО, 24 – із нормальною масою тіла (НМТ)). Контрольна група – 20 практично здорових осіб. Обстеження передбачало стандартні клінічні, лабораторні й інструментальні методи. Вміст основних філотипів МК визначали шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* і *Actinobacteria* за допомогою методу кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням Microsoft Excel 17.0.

Результати. У хворих на АГ у поєднанні з АО, жителів України, виявили істотні відмінності відносного вмісту основних філотипів МК порівняно зі здоровими особами та хворими на АГ із НМТ: вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* щодо групи контролю та вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами і з хворими на АГ із НМТ. Крім того, у хворих на АГ з АО, на відміну від хворих на АГ із НМТ, встановили, що зміни складу МК на рівні основних філотипів асоціюються з наявністю предіабету, показником інсулінорезистентності та рівнем у крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Висновки. Результати дослідження підтвердили, що зміни МК можуть відігравати важливу роль у патогенезі АГ та АО в жителів України.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, мікробіота кишечника, філотипи.

Патологія. 2020.

T. 17, № 3(50).
C. 313-318

*E-mail:

sergekovalmd@gmail.com

Phylotypes of intestinal microbiotes in patients with arterial hypertension and abdominal obesity

S. M. Koval, I. O. Snihurska, K. O. Yushko

The aim: to study the content of the main phylotypes of the gut microbiota (GM) (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* and *Actinobacteria*) in residents of Ukraine – patients with arterial hypertension (AH), which occurs against the background of abdominal obesity (AO) and metabolic disorders.

Materials and methods. 70 patients (residents of Ukraine) with AH stage II, 2–3 degrees (46 patients with AO and 24 with normal body weight (NBW)) were examined. The control group consisted of 20 practically healthy individuals. The survey included standard clinical, laboratory and instrumental methods. The content of the main GM phylotypes was determined by identifying the total bacterial DNA and DNA of *Firmicutes*, *Bacteroidetes* and *Actinobacteria* using the method of quantitative real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis of the data was carried out using standard methods using Microsoft Excel 17.0.

Results. In patients with AH in combination with AO, residents of Ukraine, significant differences were revealed in the relative content of the main phylotypes of GM, both in comparison with healthy individuals and patients with AH and NBW: a significant increase in the relative content of *Firmicutes* compared with the control group and a significant increase in the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* in comparison with practically healthy individuals and with hypertension patients with NBW. In addition, in AH patients with AO, in contrast to AH patients with NBW, it was found that changes in the GM composition at the level of their main phylotypes are associated with the presence of prediabetes, an insulin resistance (IR) index, and the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood.

Conclusions. The results of this study indicate that changes in GM can play a significant role in the pathogenesis of AH and AO in residents of Ukraine.

Key words:

arterial hypertension, abdominal obesity, gut microbiota, phylotypes.

Pathologia

2020; 17 (3), 313-318

Филотипы микробиоты кишечника у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением

С. Н. Коваль, И. А. Снегурская, К. А. Юшко

Цель работы – изучить содержание основных филотипов микробиоты кишечника (МК) (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*) у жителей Украины, больных артериальной гипертензией (АГ), которая протекает на фоне абдоминального ожирения (АО) и метаболіческих нарушений.

Ключевые слова: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, мікробіота кишечника, філотипи.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 313-318

Матеріали і методи. Обстежили 70 хворих (жители України) АГ II стадії, 2–3 ступені (46 пацієнтів з АО, 24 – з нормальною масою тіла (НМТ)). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Обстеження включало стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Вміст основних філотипів МК визначали шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК та ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria* за допомогою методу кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичний аналіз даних виконано за допомогою стандартних методів з використанням Microsoft Excel 17.0.

Результати. У хворих АГ в поєднанні з АО, жителів України, встановлено суттєві відмінності вмісту основних філотипів МК порівняно з здоровими, та хворими АГ з НМТ: достовірне збільшення вмісту *Firmicutes* порівняно з групою контролю та достовірне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами та хворими АГ з НМТ. Крім того, у хворих АГ з АО, на відміну від хворих АГ з НМТ, відзначено зміни складу МК на рівні їх основних філотипів, асоційованих з наявністю предіабету, показателем інсулінорезистентності та рівнем в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що зміни МК можуть грати значущу роль у патогенезі АГ та АО у жителів України.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше хронічне неінфекційне захворювання в Україні та світі [1]. Тривале та стійке підвищення артеріального тиску (АТ) призводить до ураження органів-мішеней, спричиняє розвиток тяжких серцево-судинних ускладнень, мозкового інсульту, ниркової недостатності й зумовлює високу смертність та інвалідизацію населення працездатного віку [2].

Здебільшого АГ перебігає на тлі низки захворювань, зокрема метаболічних. Найчастішим захворюванням, що асоціюється з АГ, є ожиріння, насамперед його абдомінальна форма – абдомінальне ожиріння (АО). Хворі на АГ з АО характеризуються важкою гіпертензією, вираженими порушеннями ліпідного (атерогенна дисліпідемія) та вуглеводного обміну (від початкових проявів до цукрового діабету (ЦД) 2 типу), раннім ураженням органів-мішеней (УОМ) [3].

Механізми прискореного прогресування АГ на тлі АО з'ясовані не до кінця. Це зумовлює необхідність пошуку та вивчення нових патогенетичних факторів і шляхів їхньої корекції. Дослідження останніх років поглибили знання щодо впливу факторів довкілля [3], генетичних, епігенетичних [4–6] і гуморальних [4,7,8] чинників на розвиток і прогресування АГ та асоційованих метаболічних станів. Новий напрям у дослідженні патогенезу АГ, зокрема на тлі метаболічних порушень, – вивчення ролі мікробіоти кишечника (МК), що викликає чималий науковий і практичний інтерес [9–11].

За даними фахової літератури, у хворих на АГ визначають певні особливості характеру МК, зокрема її складу [12]. Однією з важливих характеристик стану МК у разі розвитку АГ та асоційованих із нею метаболічних порушень є кількість таких бактерій, як *Firmicutes* (визначають як «шкідливі» бактерії) та *Bacteroidetes* (визначають як «корисні» бактерії), а також їхнє співвідношення – *Firmicutes/Bacteroidetes* [13,14]. Склад МК та її патологічні зміни можуть істотно відрізнятися у представників різних національностей і географічних регіонів – і у практично здорових осіб, і у хворих на АГ і метаболічні порушення [15]. Отже, викликає інтерес визначення особливостей складу МК у хворих на АГ, які живуть в Україні і в яких гіпертензія перебігає на тлі АО.

Мета роботи

Вивчити вміст основних філотипів мікробіоти кишечника (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) в жителів України, які хворі на артеріальну гіпертензію, що перебігає на тлі абдомінального ожиріння, метаболічних порушень.

Матеріали і методи дослідження

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» обстежили 70 хворих (жители України) на АГ II стадії, 2–3 ступенів (45 чоловіків і 25 жінок) віком від 40 до 65 років (середній вік – $53,4 \pm 5,6$ року).

Згідно з метою дослідження, критерії залучення: наявність письмової згоди пацієнта на участь, вік від 40 до 65 років, наявність АГ II стадії, 2–3 ст. на тлі АО або нормальної маси тіла (НМТ).

Критерії виключення: симптоматичні форми АГ, інфаркт міокарда та стенокардія в анамнезі, серцева недостатність II–IV ФК (за NYHA), вроджені та набуті вади серця, фібриляція передсердь, ЦД, хронічна хвороба нирок понад IIIa стадії, важка супутня патологія (важкі захворювання печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхолегеневі, онкологічні захворювання), приймання антибактеріальних препаратів протягом останніх 3 місяців.

Залежно від наявності АО або НМТ обстежених поділили на 2 групи: основна – хворі на АГ II стадії, 2–3 ст. з АО 1–2 ст. (46 осіб); група порівняння – пацієнти з АГ II стадії, 2–3 ст. з НМТ (24 особи). Групи зіставні за віком і статтю хворих. Контрольна група – 20 практично здорових осіб (11 чоловіків і 9 жінок) віком від 29 до 50 років без серцево-судинних захворювань, АО та важких хронічних захворювань.

Усім хворим виконали загальноклінічне лабораторне й інструментальне обстеження. Верифікацію АГ, її ступеня, стадії та стратифікацію хворих за ступенем загального ризику ускладнень, враховуючи наявність основних факторів ризику (ФР) (стать, вік, куріння, порушення ліпідного обміну (гіперхолестеринемія та підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у крові, субклінічне порушення пуринового обміну (гіперурикемія, ГУЕ)), а також наяв-

ність і вираженість АО і УОМ (підвищення пульсового АТ (ПАТ), гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), виконали за чинними європейськими й українськими рекомендаціями [2, 16]. АО діагностували за критеріями ВООЗ [17]. Як додатковий критерій АО використовували показник обводу талії ≥ 102 см для чоловіків і ≥ 88 см для жінок [2]. Діагностику початкових порушень вуглеводного обміну – предіабету (гіперглікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози) – виконали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації з вивчення діабету (2019 р.) [18].

Вміст основних філотипів МК визначали в лабораторії імунно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*. Аналіз виконали методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (qRT-PCR) із використанням універсального праймера для гена 16S рРНК і таксон-специфічних праймерів.

Методика взяття зразків і виділення ДНК передбачала такі етапи. Зібрані в стерильні контейнери зразки калу аліквотували, швидко заморожували та зберігали до екстракції при -20°C . ДНК екстрагували з 400 мг калу з використанням набору реактивів Ribo-prep nucleic acid extraction kit (AmpliSens, РФ) згідно з інструкцією виробника. Концентрацію ДНК в екстрактах визначали за допомогою флуорометра Qubit 3, використовуючи набір реактивів Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Fisher Scientific, США), і врівнювали до ~ 10 нг/мкл. ПЛР проводили в системі детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch виробництва Bio-Rad (США).

Статистичний аналіз даних виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням Microsoft Excel 17.0. Для оцінювання характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смирнова. При нормальному розподілі кількісні ознаки наведені як «середнє арифметичне \pm стандартне відхилення». У разі розподілу, що відрізняється від нормального, результати наведені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (25 і 75 процентиля). Для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Вірогідність відмінностей для незв'язаних вибірок із розподілом даних, що відрізняється від нормального, визначали за допомогою U-критерія Манна–Вітні. Взаємозв'язок між ознаками оцінювали, використовуючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R). Критичний рівень значущості для всіх перевіраних статистичних гіпотез – $p < 0,05$.

Результати

У результаті дослідження встановили: незважаючи на зіставність хворих на АГ з АО і з НМТ за віком, статтю та тривалістю АГ ($p > 0,05$), групи пацієнтів вірогідно відрізнялися за рівнями систолічного АТ і показниками вуглеводного й ліпідного обміну. Так, у групі хворих на АГ з АО виявили вірогідно вищі рівні систолічного АТ, глюкози крові натще, індексу інсулінорезистентності

Таблиця 1. Порівняльна характеристика груп хворих на АГ з АО та з НМТ

Параметри, одиниці вимірювання	Хворі на АГ з АО (n = 46)	Хворі на АГ із НМТ (n = 24)	p
Чоловіки, n (%)	30 (65 %)	15 (63 %)	>0,05
Жінки, n (%)	16 (35 %)	9 (37 %)	>0,05
Вік, роки	54,9 \pm 6,2	51,2 \pm 5,9	>0,05
Тривалість АГ, роки	12,1 \pm 2,28	12,9 \pm 2,18	>0,05
Систолічний АТ, мм рт.ст.	177,5 \pm 12,5	160,7 \pm 10,2	<0,05
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	107,3 \pm 13,3	103,1 \pm 12,9	>0,05
Глікемія натще, ммоль/л	6,17 \pm 0,52	5,64 \pm 0,33	<0,05
Індекс ІР	3,71 [2,12;5,68]	2,87 [1,87;3,85]	<0,05
Загальний ХС крові, ммоль/л	5,78 \pm 0,23	5,24 \pm 0,47	<0,05
ХС ЛПНЩ крові, ммоль/л	3,67 \pm 0,39	3,22 \pm 0,33	<0,05
ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) крові, ммоль/л	1,11 \pm 0,26	1,17 \pm 0,28	>0,05
ТГ крові, ммоль/л	1,97 \pm 0,12	1,78 \pm 0,18	<0,05

p: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у групах дослідження.

(ІР) (індексу НОМА) та загального ХС, тригліцеридів (ТГ) і ХС ЛПНЩ (табл. 1).

У результаті дослідження МК встановили, що у хворих на АГ із НМТ наявне вірогідне підвищення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю (табл. 2), а відносний вміст *Firmicutes* і *Bacteroidetes* у цій групі хворих не відрізнявся від такого у групі контролю ($p > 0,05$).

У хворих на АГ з АО, на відміну від хворих на АГ із НМТ, встановлено вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* порівняно з групою контролю ($p < 0,01$), вірогідної різниці за відносним вмістом *Bacteroidetes* не було. У хворих на АГ з АО виявили вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно і з практично здоровими особами контрольної групи, і з хворими на АГ із НМТ ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно) (табл. 2). Не встановили вірогідну різницю за відносним вмістом *Actinobacteria* у хворих на АГ з АО, у пацієнтів з АГ із НМТ і в осіб контрольної групи ($p > 0,05$).

Проаналізували можливі особливості порушень складу МК у групах хворих залежно від статі та віку пацієнтів, характеру перебігу АГ (стадія, ступінь) та АО (ступінь), наявності основних ФР (паління, гіперхолестеринемія та підвищення рівня у крові ХС ЛПНЩ, ГУЕ) та УОМ (підвищення ПАТ і ГЛШ). Не виявили вірогідну різницю відносного вмісту основних філотипів МК у хворих на АГ з АО та з НМТ залежно від наведених клінічних особливостей перебігу АГ і АО.

Однак у хворих на АГ з АО встановили вірогідні відмінності за складом МК залежно від наявності початкових порушень вуглеводного обміну – предіабету. Так, у хворих на АГ з АО за наявності предіабету виявили вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* ($p < 0,01$) та співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,01$) на тлі достовірного зменшення відносного вмісту інших філотипів ($p < 0,05$) порівняно з хворими на АГ з АО без порушень вуглеводного обміну (табл. 3). Відносний вміст *Actinobacteria* в цих групах хворих вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$). У хворих на АГ із НМТ не визначили вірогідні відмінності за складом МК залежно від наявності початкових порушень вуглеводного обміну – предіабету.

Таблиця 2. Відносний вміст основних філотипів МК і співвідношення вмісту *Firmicutes/Bacteroidetes* у хворих на АГ з АО, НМТ і у групі контролю

Філотипи МК	Хворі на АГ з АО (n = 46)	Хворі на АГ із НМТ (n = 24)	Група контролю (n = 20)
<i>Firmicutes</i> , %	45,42 [33,24; 55,07]*	37,28 [27,09; 46,31]	29,18 [22,45; 38,14]
<i>Bacteroidetes</i> , %	24,31 [10,81; 40,43]	27,72 [16,46; 39;11]	34,06 [25,94; 43,67]
Співвідношення <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	1,59 [1,04; 5,17]*#	1,26 [0,88; 4,21]**	0,92 [0,64; 2,37]
<i>Actinobacteria</i> , %	3,45 [2,81; 6,72]	3,61 [2,92; 6,81]	3,48 [2,67; 5,89]
Інші типи	26,41 [16,28; 34,63]	29,14 [16,91; 36,43]	33,17 [17,82; 38,36]

*: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ і у групі контролю – $p < 0,01$; **: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ і у групі контролю – $p < 0,05$; #: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ з АО і в пацієнтів з АГ і НМТ – $p < 0,05$.

Таблиця 3. Відносний вміст основних філотипів МК і співвідношення вмісту *Firmicutes/Bacteroidetes* у хворих на АГ з АО залежно від наявності предіабету

Філотипи МК	Хворі на АГ з АО та предіабетом (n = 17)	Хворі на АГ з АО без порушень вуглеводного обміну (n = 29)	p
<i>Firmicutes</i> , %	51,12 [29,78; 68,51]	40,73 [21,53; 57,14]	<0,01
<i>Bacteroidetes</i> , %	24,27 [10,38; 39,54]	24,68 [11,23; 41,08]	>0,05
Співвідношення <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	1,84 [1,24; 5,68]	1,35 [0,96; 4,64]	<0,01
<i>Actinobacteria</i> , %	3,41 [2,72; 6,16]	3,49 [2,98; 6,84]	>0,05
Інші типи	21,14 [14,16; 32,62]	31,78 [16,82; 36,42]	<0,05

p: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ з АО та предіабетом і в пацієнтів з АГ й АО без порушень вуглеводного обміну.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків між відносним вмістом основних філотипів МК і співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* з антропометричними, гемодинамічними параметрами, показниками ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну показав: у групі хворих на АГ з АО показник відносного вмісту *Firmicutes* позитивно корелював із рівнем ХС ЛПНЩ у крові ($R = 0,42$, $p < 0,05$), а показник відносного вмісту *Bacteroidetes* негативно корелював із показником інсулінорезистентності (IP) ($R = -0,41$, $p < 0,05$). У групі хворих на АГ із НМТ не виявили статистично значущі кореляційні взаємозв'язки між вмістом основних філотипів МК та антропометричними, гемодинамічними параметрами, показниками ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну.

Отже, у хворих на АГ у поєднанні з АО, жителів України, виявили істотні відмінності відносного вмісту основних філотипів МК порівняно зі здоровими та хворими на АГ із НМТ: вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* щодо групи контролю та вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами контрольної групи і з хворими на АГ із НМТ.

У хворих на АГ з АО, в яких виявлено предіабет, на відміну від хворих цієї самої групи без порушень вуглеводного обміну, спостерігали вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* і співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* на тлі зменшення відносного вмісту інших філотипів МК. Також у хворих на АГ з АО встановлена позитивна кореляція показника відносного вмісту *Firmicutes* із рівнем ХС ЛПНЩ у крові та негативна кореляція показника відносного вмісту *Bacteroidetes* з індексом IP.

Обговорення

Результати дослідження здебільшого узгоджуються з опублікованими результатами інших клінічних та експериментальних досліджень, що вказують на роль порушень МК у розвитку АГ. Так, за даними нещодавнього популяційного дослідження, показник мікробного різноманіття кишечника негативно корелював із частотою АГ і рівнем систолічного АТ [19]. Встановили також, що високий показник співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* асоціювався з тяжкістю перебігу АГ – із третім ступенем захворювання [20]. В експериментальних дослідженнях показано, що порушення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у щурів може бути маркером розвитку та прогресування АГ [21].

Визначені в результаті дослідження дані про зміни якісного складу МК у хворих з АО також підтверджуються низкою наукових робіт. У клінічних дослідженнях показано підвищення вмісту *Firmicutes* і зменшення відносної кількості *Bacteroidetes* в осіб з ожирінням [22,23]. Із цими даними узгоджуються результати досліджень про зміни складу МК на тлі низькокалорійної дієти, які полягають у зниженні співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* [24,25]. Однак в іншому дослідженні виявили підвищення кількості *Bacteroidetes* щодо *Firmicutes* в осіб з ожирінням [26]. Такі розбіжності вказують на необхідність вивчення надалі цієї проблеми з обов'язковим визначенням не лише основних філотипів МК, але й окремих класів чи родів бактерій.

Обговорюючи результати дослідження, треба особливо підкреслити, що зміни якісного та кількісного складу МК у хворих на АГ з АО тісно асоціюються з порушеннями вуглеводного обміну, навіть такими початковими, як предіабет і ІР. Аналогічні результати отримали й в інших дослідженнях [27]. Необхідно звернути увагу й на те, що в здійсненому дослідженні у хворих на АГ з АО та предіабетом порівняно з хворими на АГ з АО, але без порушень вуглеводного обміну виявили вірогідне зменшення відносного вмісту представників МК, які не належать до таких бактерій, як *Firmicutes*, *Bacteroidetes* і *Actinobacteria*, тобто основних типів МК кишечника. Це свідчить про зменшення різноманітності МК у хворих на АГ з АО, в яких діагностують предіабет. Наведені факти підтверджуються в дослідженні E. Le Chatelier et al. [28]. Автори виявили, що особи з малим різноманіттям МК характеризуються вираженішим ожирінням, ІР, дисліпідемією та ознаками хронічного субклінічного запалення, на відміну від осіб, які мають багате мікробне різноманіття кишечника.

Отже, результати дослідження вказують: зміни МК можуть відігравати важливу роль у патогенезі АГ та АО в жителів України, що обґрунтовує необхідність ґрунтовнішого вивчення цієї проблеми для розроблення нових перспективних шляхів профілактики передусім метаболічних порушень у хворих на АГ з АО, а також зниження ризику ускладнень у них.

Висновки

1. У хворих на АГ в поєднанні з АО, жителів України, виявлені суттєві відмінності відносного вмісту основних філотипів МК порівняно і зі здоровими, і з хворими на АГ із НМТ: вірогідне збільшення віднос-

ного вмісту *Firmicutes* порівняно з групою контролю та вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами контрольної групи і з хворими на АГ із НМТ.

2. У хворих на АГ з АО за наявності предіабету, на відміну від хворих цієї самої групи без порушень вуглеводного обміну, виявили вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* і співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* на тлі зменшення відносного вмісту інших філотипів МК.

3. У групі хворих на АГ з АО встановили позитивну кореляцію показника відносного вмісту *Firmicutes* із рівнем ХС ЛПНЩ у крові та негативну кореляцію показника відносного вмісту *Bacteroidetes* з індексом ІР.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано детальніше дослідження МК у хворих на АГ із метаболічними порушеннями з вивченням вмісту не тільки основних філотипів, але і представників окремих родів або видів кишкової мікрофлори. Корекція порушень стану МК може бути принципово новим напрямом у гальмуванні прогресування АГ, АО та зниженні ризику ускладнень у таких хворих.

Фінансування

Дослідження здійснене у рамках НАР ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»: «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника», № держреєстрації 0120U000070.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 12.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2020

Відомості про авторів:

Коваль С. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-8699-2324](https://orcid.org/0000-0002-8699-2324)

Снігурська І. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0001-9273-8907](https://orcid.org/0000-0001-9273-8907)

Юшко К. О., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0001-9186-4784](https://orcid.org/0000-0001-9186-4784)

Information about authors:

Koval S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Snihurska I. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Yushko K. O., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Коваль С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

Снегурская И. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

Юшко К. А., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2017. Vol. 389, Iss. 10064. P. 37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
- [2] 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) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [3] Redon J., Martinez F., Pichler G. The metabolic syndrome in hypertension. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* / eds.: G. Mancia, G. Grassi, K. P. Tsoufis et al. 3rd ed. Boca Raton: Taylor & Francis, 2019. Ch. 17. P. 135-148. <https://doi.org/10.1201/9780429199189>
- [4] Hall M. E., Hall J. E. Pathogenesis of hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* / ed. G. L. Bakris, M. J. Sorrentino. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. P. 33-52.
- [5] Koval S., Iushko K., Starchenko T. Relations of apelin with cardiac remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Folia medica*. 2018. Vol. 60, Iss. 1. P. 117-123. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0066>
- [6] Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes / S. M. Koval, K. O. Yushko, I. O. Snihurska et al. *Arterial hypertension*. 2019. Vol. 23, Iss. 3. P. 183-189. <https://doi.org/10.5603/AH.a2019.0012>
- [7] Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension / S. Koval, I. Snihurska, K. Yushko et al. *Georgian medical news*. 2019. Iss. 290. P. 52-59.
- [8] Circulating microRNA-133a in Patients With Arterial Hypertension, Hypertensive Heart Disease, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction / S. M. Koval, I. O. Snihurska, K. O. Yushko et al. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020. Vol. 7. Article 104. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00104>
- [9] Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges / N. Kazemian, M. Mahmoudi, F. Halperin et al. *Microbiome*. 2020. Vol. 8, Iss. 1. P. 1-17. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- [10] The intestinal microbiota and cardiovascular disease / T. Katsimichas, A. S. Antonopoulos, A. Katsimichas et al. *Cardiovascular research*. 2019. Vol. 115, Iss. 10. P. 1471-1486. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135>
- [11] Роль кишечної мікробіоти в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / Г. Д. Фадеєнко, А. Е. Гриднєв, Н. І. Черелюк, Е. Г. Куринна. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 4. С. 92-99.
- [12] Коваль С. М., Юшко К. О., Снігурська І. О. Кишкова мікробіота та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 4. С. 561-567. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208409>
- [13] Oyama J., Node K. Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*. 2019. Vol. 42. P. 741-743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>
- [14] Kang Y., Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018. Vol. 42, Iss. 2. P. 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>
- [15] The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? / F. Magne, M. Gotteland, L. Gauthier et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 5. P. 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
- [16] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. 4-те вид., перероб. і допов. Київ: МОПОН, 2020. 240 с.
- [17] Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) / World Health Organization. Geneva: WHO, 2000. 252 p.

- [18] 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans et al. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, Iss. 2. P. 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- [19] Gut Microbiota Composition and Blood Pressure / S. Sun, A. Lulla, M. Sioda et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 73, Iss. 5. P. 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [20] Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension / N. Mushtaq, S. Hussain, S. Zhang et al. *International journal of molecular medicine*. 2019. Vol. 44, Iss. 2. P. 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Gut dysbiosis is linked to hypertension / T. Yang, M. M. Santisteban, V. Rodriguez et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 65, Iss. 6. P. 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [22] Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon. *Nature*. 2006. Vol. 444, Iss. 7122. P. 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- [23] A core gut microbiome in obese and lean twins / P. J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunencko et al. *Nature*. 2009. Vol. 457, Iss. 7228. P. 480-484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- [24] Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss / S. H. Duncan, G. E. Loble, G. Holtrop et al. *International journal of obesity*. 2008. Vol. 32, Iss. 11. P. 1720-1724. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
- [25] Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents / A. Santacruz, A. Marcos, J. Wärnberg et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2009. Vol. 17, Iss. 10. P. 1906-1915. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.112>
- [26] Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwirtz, D. Taras, K. Schäfer et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18, Iss. 1. P. 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [27] Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes / K. H. Allin, V. Tremaroli, R. Caesar et al. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61, Iss. 4. P. 810-820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- [28] Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers / E. Le Chatelier, T. Nielsen, J. Qin et al. *Nature*. 2013. Vol. 500, Iss. 7464. P. 541-546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- [19] Sun, S., Lulla, A., Sioda, M., Winglee, K., Wu, M. C., Jacobs, D. R., Jr, Shikany, J. M., Lloyd-Jones, D. M., Launer, L. J., Fodor, A. A., & Meyer, K. A. (2019). Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*, 73(5), 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [20] Mushtaq, N., Hussain, S., Zhang, S., Yuan, L., Li, H., Ullah, S., Wang, Y., & Xu, J. (2019). Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *International journal of molecular medicine*, 44(2), 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., Sahay, B., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Mohamadzaeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [22] Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- [23] Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480-484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- [24] Duncan, S. H., Loble, G. E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A. M., Louis, P., & Flint, H. J. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity*, 32(11), 1720-1724. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
- [25] Santacruz, A., Marcos, A., Wärnberg, J., Martí, A., Martín-Matillas, M., Campoy, C., Moreno, L. A., Veiga, O., Redondo-Figuero, C., Gara-gorri, J. M., Azcona, C., Delgado, M., García-Fuentes, M., Collado, M. C., Sanz, Y., & EVASYON Study Group (2009). Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*, 17(10), 1906-1915. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.112>
- [26] Schwirtz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [27] Allin, K. H., Tremaroli, V., Caesar, R., Jensen, B., Damgaard, M., Bahl, M. I., Licht, T. R., Hansen, T. H., Nielsen, T., Dantoft, T. M., Linneberg, A., Jørgensen, T., Vestergaard, H., Kristiansen, K., Franks, P. W., IMI-DIRECT consortium, Hansen, T., Bäckhed, F., & Pedersen, O. (2018). Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*, 61(4), 810-820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- [28] Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541-546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>

References

Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism

Ye. V. Novikov^{*A,B,C,D}, M. S. Potapenko^{C,D,E,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

There is a proven relation between hypothyroidism and appearance of the pronounced structural and functional changes of the heart and blood vessels as well as atherosclerosis and its related diseases progress. At the same time, there is a lack of information regarding the influence of statins on indices of the structure and function of the heart and blood vessels in patients with arterial hypertension (AH) combined with subclinical hypothyroidism (SH).

Aim. To study the effect of the long-term statin therapy on the cardiac structure and function, as well as on vascular remodeling in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism.

Material and methods. The study involved 31 patients with arterial hypertension grade 1–3, stage II, of high and very high additional cardiovascular risk, with a concomitant SH. All patients received a combination of two or three first-line antihypertensive drugs at average therapeutic daily doses and atorvastatin at a dose of 20–30 mg per day. Prior to treatment and after one year of follow-up, all patients underwent an echocardiographic examination and a carotid artery scan on My Lab Seven (Italy) device as well as a 24h-blood pressure monitoring on a bifunctional device “Cardiotechnics-04” (Inkart, St. Petersburg, RF) with the simultaneous registration of BP and ECG.

Results. Under the influence of therapy, the target level of systolic blood pressure was reached in 74 % (23/31) of patients during the daytime observation period, in 65 % (20/31) of patients during the nighttime observation period; target diastolic blood pressure for the daytime observation period – in 87 % (27/31) of patients, for the nighttime observation period – in 71 % (22/31) patients. However, there was no significant change in the size of cavities of the left atrium and both ventricles, ejection fraction (before treatment 68.84 ± 5.43 %, after 67.13 ± 5.45 %), thickness of the interventricular septum and posterior wall, relative wall thickness (before treatment 0.41 ± 0.07 , after 0.41 ± 0.07 , $P = 0.871$), LV mass index (before treatment 122.29 ± 37.36 g/m², after 118.00 ± 31.00 g/m², $P = 0.849$), indices of diastolic function of the left ventricle (LV). The specific gravity of patients with eccentric LV hypertrophy after a year of treatment increased from 32 % to 39 % ($P = 0.5668$), with concentric hypertrophy decreased from 42 % to 39 % ($P = 0.8107$), with normal LV geometry – from 19 % to 16 % ($P = 0.7570$). The number of patients with AH with a concomitant SH with signs of a concentric LV remodeling remained unchanged – before treatment 6 %, after 6 %. The influence of the statin therapy on vascular remodeling in patients with AH with a concomitant SH was characterized by a tendency towards a decrease in the thickness of the intima-media complex of the right (0.769 ± 0.276 mm vs. 0.701 ± 0.222 mm, $P = 0.512$) and left (0.759 ± 0.185 mm vs. 0.745 ± 0.179 mm, $P = 0.988$) common carotid arteries.

Conclusion. In patients with AH with a concomitant SH, the antihypertensive therapy during the year with the first-line drugs with addition of statins was associated with achievement of the target SBP level in the active period in 74 %, in the passive period – in 65 % of patients (according to the 24h-BPM data), but was not accompanied by a significant decrease in the cavity size, wall thicknesses, LV mass, improvement of LV diastolic filling, reduction in thickness of the intima-media complex.

Key words:

arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, cardiovascular remodeling, statins.

Pathologia

2020; 17 (3), 319-324

*E-mail:

doctornovikov@ukr.net

Вплив статинотерапії на серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

Є. В. Новіков, М. С. Потапенко

Доведено зв'язок гіпотиреозу з появою виражених структурно-функціональних змін серця та судин, прогресуванням атеросклерозу та хвороб, що з ним пов'язані. Однак бракує інформації щодо впливу статинів на показники структури та функції серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), що поєднана з субклінічним гіпотиреозом (СГ).

Мета роботи – вивчити вплив тривалої статинотерапії на показники структури та функції серця та судинне ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 31 особу, яка хвора на ГХ 1–3 ступеня, II стадії, високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику з супутнім СГ. Усі пацієнти отримували комбінацію 2–3 антигіпертензивних препаратів першої лінії в середніх терапевтичних добових дозах та аторвастатин у дозі 20–30 мг на добу. До початку лікування та через рік спостереження всім хворим виконали ехокардіографічне дослідження та сканування сонних артерій на пристрої My Lab Seven (Італія) та добуве моніторування артеріального тиску на біфункціональному пристрої «Кардиотехніка-04» («Інкарт», СПб, РФ) з одночасною реєстрацією артеріального тиску й електрокардіограми.

Результати. Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих, за нічний період спостереження – 65 % (20/31); цільового рівня діастолічного артеріального

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, субклінічний гіпотиреоз, серцево-судинне ремоделювання, статини.

Патологія. 2020.

Т. 17, № 3(50).

С. 319-324

тиску за денний період спостереження – 87 % (27/31) пацієнтів, за нічний період спостереження – 71 % (22/31). Але не зареєстрували вірогідну зміну розмірів порожнин лівого передсердя та обох шлуночків, фракції викиду (до лікування – $68,84 \pm 5,43$ %, після – $67,13 \pm 5,45$ %), товщини міжшлуночкової перетинки та задньої стінки, відносною товщини стінки (до лікування – $0,41 \pm 0,07$, після $0,41 \pm 0,07$, $p = 0,871$), індексу маси міокарда (до лікування – $122,29 \pm 37,36$ г/м², після – $118,00 \pm 31,00$ г/м², $p = 0,849$), показників діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Питома вага хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ через рік лікування збільшилася з 32 % до 39 % ($p = 0,5668$), із концентричною гіпертрофією зменшилася з 42 % до 39 % ($p = 0,8107$), із нормальною геометрією ЛШ – з 19 % до 16 % ($p = 0,7570$). Кількість хворих на ГХ із супутнім СГ з ознаками концентричного ремоделювання ЛШ залишилась незмінною: до лікування – 6 %, після – 6 %. Вплив статинотерапії на судинне ремоделювання у хворих на ГХ із СГ характеризувався тенденцією до зменшення товщини інтима-медіального комплексу правої ($0,769 \pm 0,276$ мм проти $0,701 \pm 0,222$ мм, $p = 0,512$) та лівої ($0,759 \pm 0,185$ мм проти $0,745 \pm 0,179$ мм, $p = 0,978$) загальних сонних артерій.

Висновки. У хворих на ГХ із супутнім СГ антигіпертензивна терапія протягом року препаратами першої лінії з додаванням статинів асоціюється з досягненням цільового рівня САТ в активний період доби у 74 %, в пасивний період – у 65 % пацієнтів (за даними ДМАТ), але не супроводжувалася вірогідним зменшенням порожнин, товщини стінок, маси міокарда ЛШ, поліпшенням його діастолічного наповнення, зменшенням товщини інтима-медіального комплексу.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистое ремоделирование, статины.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 319-324

Влияние статинотерапии на сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии, сочетанной с субклиническим гипотиреозом

Е. В. Новиков, М. С. Потапенко

Доказана связь гипотиреоза с появлением выраженных структурно-функциональных изменений сердца и сосудов, прогрессированием атеросклероза и связанных с ним болезней. В то же время, недостаточно информации о влиянии статинов на показатели структуры и функции сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью (ГБ), сочетанной с субклиническим гипотиреозом (СГ).

Цель работы – изучить влияние длительной статинотерапии на показатели структуры и функции сердца и сосудистое ремоделирование у больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом.

Материалы и методы. В исследование включены 31 больной ГБ 1–3 степени, II стадии, высокого и очень высокого дополнительного кардиоваскулярного риска с сопутствующим СГ. Все пациенты получали комбинацию 2–3 антигипертензивных препаратов первой линии в средних терапевтических суточных дозах и аторвастатин в дозе 20–30 мг в сутки. До начала лечения и через год наблюдения всем больным выполнено эхокардиографическое исследование и сканирование сонных артерий на устройстве My Lab Seven (Италия) и суточное мониторирование артериального давления на бифункциональном приборе «Кардиотехника-04» («Инкарт», СПб, РФ) с одновременной регистрацией артериального давления и электрокардиограммы.

Результаты. Под влиянием терапии целевого уровня систолического артериального давления в дневной период наблюдения достигли 74 % (23/31) больных, за ночной период наблюдения – 65 % (20/31); целевого уровня диастолического артериального давления в дневной период наблюдения – 87 % (27/31) пациентов, за ночной период наблюдения – 71 % (22/31). Однако не зарегистрировали достоверное изменение размеров полостей левого предсердия и обоих желудочков, фракции выброса (до лечения – $68,84 \pm 5,43$ %, после – $67,13 \pm 5,45$ %), толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, относительной толщины стенки (до лечения – $0,41 \pm 0,07$, после – $0,41 \pm 0,07$, $p = 0,871$), индекса массы миокарда (до лечения – $122,29 \pm 37,36$ г/м², после – $118,00 \pm 31,00$ г/м², $p = 0,849$), показателей диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Удельный вес больных с эксцентричной гипертрофией ЛЖ через год лечения увеличился с 32 % до 39 % ($p = 0,5668$), с концентрической гипертрофией уменьшился с 42 % до 39 % ($p = 0,8107$), с нормальной геометрией ЛЖ – с 19 % до 16 % ($p = 0,7570$). Количество больных ГБ с сопутствующим СГ с признаками концентрического ремоделювания ЛЖ осталось неизменным: до лечения – 6 %, после – 6 %. Влияние статинотерапии на сосудистое ремоделирование у больных ГБ с СГ характеризовалось тенденцией к уменьшению толщины интима-медіального комплекса правой ($0,769 \pm 0,276$ мм против $0,701 \pm 0,222$ мм, $p = 0,512$) и левой ($0,759 \pm 0,185$ мм против $0,745 \pm 0,179$ мм, $p = 0,978$) общих сонных артерий.

Выводы. У больных ГБ с сопутствующим СГ антигипертензивная терапия в течение года препаратами первой линии с добавлением статинов ассоциируется с достижением целевого уровня САД в активный период суток у 74 %, в пассивный период – у 65 % пациентов (по данным СМАД), однако не сопровождалась достоверным уменьшением полостей, толщины стенок, массы миокарда ЛЖ, улучшением его диастолического наполнения, уменьшением толщины интима-медіального комплекса.

Arterial hypertension (AH) is one of the most common chronic diseases. Its combination with other basic cardiovascular risk factors (age, high pulse pressure in elderly, smoking, dyslipidemia, increased levels of fasting glucose and impaired glucose tolerance, abdominal obesity and cardiovascular diseases in family anamnesis) significantly increases risks of fatal and non-fatal cardiovascular events [1]. Among additional unfavorable factors, hypothyroidism syndrome with its subclinical forms in particular

deserves special attention. Subclinical hypothyroidism (SH) is the most common condition in thyroid pathology, which in the vast majority of cases is associated with autoimmune thyroiditis [2–7]. There is a proven connection between the manifest hypothyroidism and appearance of the pronounced changes in the structure and function of the heart, as well as with the progression of atherosclerosis and diseases related to it [8]. With the development of modern diagnostic methods, more and more data are

accumulating regarding the negative effect of subclinical hypothyroidism on the cardiovascular system [9–19], albeit it is less pronounced than in other factors of cardiovascular risk [20–32].

Positive effect of the replacement therapy in various forms of the hypothyroidism has been proved, subclinical in particular. At the same time, there is a lack of information regarding the influence of statins on the indices of the structure and function of the heart and blood vessels due to their pleiotropic effects in patients with arterial hypertension combined with SH. The widespread use of statins in patients with arterial hypertension and various comorbid conditions dictates the necessity of the study of their effects in patients with AH combined with SH, and the study direction is, certainly, an issue of the current interest in modern internal medicine.

Aim

To study the effect of a long-term statin therapy on the cardiac structure and function, as well as on vascular remodeling in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism.

Material and methods

The studies were conducted at the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of ZSMU in the cardiology department of the CNI “City Hospital No. 6” of the Zaporizhzhia City Council.

After signing an informed consent, 31 patients (mean age 58 ± 10 years, 90 % women) with AH grade 1–3, stage II, of high and very high additional cardiovascular risks with the concomitant subclinical hypothyroidism were enrolled in the study. The diagnosis of AH was established in accordance with the recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine [1], and the diagnosis of subclinical hypothyroidism in accordance with the recommendations of the European Thyroid Association [33].

All patients received a combination of two or three first-line antihypertensive drugs at average therapeutic daily doses, and atorvastatin at a dose of 20–30 mg per day. Prior to treatment and after more than a year of follow-up, all patients underwent an echocardiographic examination and a carotid artery scan using My Lab Seven (Italy) device to study changes in the structural, geometric, and functional parameters of the heart and blood vessels. 24h-monitoring of blood pressure was performed before the initiation of therapy as well as a year later on a bifunctional device “Cardiotechnics-04” (“Incart”, St. Petersburg, RF) with the simultaneous registration of blood pressure and ECG.

Statistical processing of the material was carried out using the software package Statistica 13.0 (StatSoft, USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J. The normality of distribution of the quantitative signs was analyzed using the Shapiro–Wilk test. Parameters that had normal distribution are presented in the form of arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$).

For the indices that had a distribution that was different from normal, descriptive statistics data were provided in the form of median and lower and upper quartile –

Me (Q25; Q75). Comparisons of the quantitative indices across the groups were carried out using the Student’s and Mann–Whitney criteria, depending on the character of distribution. Qualitative indices were compared using Pearson’s χ^2 . A difference of $P < 0.05$ was considered statistically significant. All tests were two-sided.

Results

Under the influence of antihypertensive therapy with addition of atorvastatin, 74 % (23/31) of patients reached the target level of the systolic blood pressure during the daytime observation period, 65 % (20/31) of patients – during the nighttime observation period; target diastolic blood pressure for the daytime observation period was reached in 87 % (27/31) of patients, while for the nighttime observation period – in 71 % (22/31) of patients.

However, under the influence of therapy, there was no significant change in the size of the cavities of the left atrium and both ventricles. The size of the left atrium before the treatment was 4.13 ± 0.48 cm, after 4.30 ± 0.78 cm ($P = 0.617$). The end-diastolic size of the left ventricle before treatment was 5.10 ± 0.60 cm, after a year of therapy 5.04 ± 0.57 cm, ($P = 0.751$). The end-systolic size of the left ventricle before treatment was 3.11 ± 0.38 cm, and after 3.06 ± 0.45 cm ($P = 0.720$). The diastolic size of the right ventricle before the treatment was 1.85 ± 0.60 cm, after a year of follow-up 2.01 ± 0.47 cm, the changes were statistically insignificant ($P = 0.281$).

The absence of changes in the end diastolic and systolic sizes of the left ventricular cavity, as expected, didn’t lead to statistically significant ($P = 0.262$) changes in its ejection fraction at the end of the annual follow-up period (before treatment 68.84 ± 5.43 %, after 67.13 ± 5.45 %).

No significant changes in thicknesses of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle were observed. Before the beginning of treatment IVSd was 1.00 ± 0.19 cm, after it became 1.04 ± 0.20 cm, the difference is insignificant ($P = 0.460$). LVPWd before the treatment was 1.04 ± 0.19 cm, after 1.02 ± 0.70 cm, the difference is also insignificant ($P = 0.632$).

Due to the absence of the significant changes in the sizes of the left ventricular cavity and its walls, there were no significant changes in the relative thickness of the wall (before treatment 0.41 ± 0.07 , after 0.41 ± 0.07 , $P = 0.871$), as well as in the left ventricular mass index (before treatment 122.29 ± 37.36 g/m², after 118.00 ± 31.00 g/m², $P = 0.849$).

The specific gravity of patients with eccentric left ventricular hypertrophy after a year of treatment increased from 32 % ($n = 10$) to 39 % ($n = 12$) ($P = 0.5668$), with concentric hypertrophy decreased from 42 % ($n = 13$) to 39 % ($n = 12$) ($P = 0.8107$), with normal left ventricular geometry went from 19 % ($n = 6$) to 16 % ($n = 15$) ($P = 0.7570$), however, none of the changes reached the statistical probability limit. The number of patients with AH with the concomitant subclinical hypothyroidism with signs of concentric left ventricular remodeling remained unchanged – 6 % ($n = 2$) before treatment, 6 % ($n = 2$) after.

Analysis of the left ventricular diastolic function indices revealed no significant effect of the antihypertensive therapy with statin supplementation in patients with AH and a concomitant subclinical hypothyroidism on the end-diastolic pressure level; (E/e' before treatment 7.98 ± 2.7 , after treatment 8.04 ± 2.46 ; $P = 0.871$), on the ratio of the early left ventricular filling velocity to the velocity of atrial systole (E/A before treatment 0.86 ± 0.32 , after treatment 0.81 ± 0.28 ; $P = 0.545$), on the mean pulmonary artery pressure (before treatment 16.29 ± 5.08 mm Hg, after treatment 15.81 ± 4.98 mm Hg, $P = 0.686$).

The study of left ventricular diastolic filling types in dynamics revealed a tendency towards a decrease in the specific gravity of patients with "normal" type of filling of the left ventricle from 10 % ($n = 3$) to 6 % ($n = 2$) ($P = 0.5638$), with "pseudonormal" filling from 19 % ($n = 6$) to 16 % ($n = 5$) ($P = 0.7570$), and to an increase of the percentage of patients with the left ventricular filling type "impaired relaxation" from 71 % ($n = 22$) to 77 % ($n = 24$), ($P = 0.5922$). No patients with a restrictive left ventricular filling type were registered.

Transvalvular peak pressure gradients also did not change significantly under the influence of treatment: transmitral ($P = 0.587$), transaortic ($P = 0.563$), transicuspid ($P = 0.509$), transpulmonary ($P = 0.256$).

The influence of the statin therapy on vascular remodeling in patients of this group was characterized by a tendency towards a decrease in thickness of the intima-media complex of the right (0.769 ± 0.276 mm vs. 0.701 ± 0.222 mm, $p = 0.512$) and left (0.759 ± 0.185 mm vs. 0.745 ± 0.179 mm, $P = 0.978$) common carotid arteries.

Discussion

Data of literature sources and the results of our own studies regarding the dependence of indices of the heart structure and function in patients with arterial hypertension on the negative impact of subclinical hypothyroidism were described by us in the previous works [34], including the analysis of the effect of statins on the indices of 24h-blood pressure monitoring and their changes after a long-term intake by patients of this category [35,36].

In the study [37], researchers analyzed the effect of SH on the diastolic function of the left ventricle by studying changes in time intervals with the help of a pulsed-wave Doppler. A similar analysis is complemented by the data of pulsed-wave tissue Doppler imaging in the publication [38]. Analyzing the modifying effect of hypothyroidism on cardiovascular pathology, the authors of the last publication point to the important changes in the structure and function of the heart, particularly in the diastolic function, in patients with hypothyroidism, the severity of which depends, according to the researchers, on the severity and duration of the thyroid hormone deficit. Similar results were also obtained with the help of modern diagnostic methods – magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography [39], which coincide with the data obtained by us.

However, there is a lack of information regarding the influence of statin therapy on the heart and blood

vessels in patients with arterial hypertension combined with SH. The results of our studies strongly suggest that the presence of a concomitant subclinical hypothyroidism in patients with AH significantly affects structural and geometric remodeling of the heart and blood vessels, which, along with the disorders of lipid metabolism, are a basis for prescription of statins to the patients in this category. In patients with AH and a concomitant SH, there was an inhibition of the processes of reverse pathological remodeling of the left ventricle observed on the background of antihypertensive therapy, even provided the addition of statins to the therapeutic regimens.

Achievement of the target level of blood pressure according to 24h-BPM in 75 % of patients with AH with subclinical hypothyroidism on the background of antihypertensive therapy with the addition of statins was not accompanied by a significant reduction in the cavity size, wall thicknesses, LV mass, improvement of the diastolic filling and systolic function, decrease in the thickness of intima-media complex [36,37]. The data obtained allow us to consider a concomitant subclinical hypothyroidism in patients with AH as a negative factor of additional cardiovascular risk, which should be taken into a consideration when prescribing therapy.

Conclusions

1. In patients with AH with a concomitant subclinical hypothyroidism, the antihypertensive therapy carried out during the year using first-line drugs with addition of atorvastatin is accompanied by an achievement of target level of SBP in the active period of the day in 75 %, in the passive period – in 65 % of patients (according to the 24h-BPM data).

2. Achievement of the target level of blood pressure in patients with AH with subclinical hypothyroidism on the background of antihypertensive therapy with addition of statins was not accompanied by a significant reduction in cavity sizes, wall thicknesses, LV mass, improvement in LV diastolic filling, and decrease in the thickness of intima-media complex.

Prospects for further studies are to investigate the effect of statin therapy as well as hormone replacement therapy on the structural-geometric and functional parameters of the heart and blood vessels in patients with AH with a concomitant subclinical hypothyroidism.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 12.10.2020
Після доопрацювання / Revised: 10.11.2020
Прийнято до друку / Accepted: 18.11.2020

Information about authors:

Novikov Ye. V., PhD-student of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Potapenko M. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Новіков Є. В., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики і променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Новиков Е. В., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Working group on arterial hypertension of Ukrainian association of cardiologists. (2012). Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh 2012: praktychni rekomendatsii [Updated and adapted clinical guidance, based on the evidence of 2012: Practical recommendations]. *Arterialnaia hipertenzia*, (1), 96-152. [in Ukrainian].
- [2] Vernigorodsky, V. S., Fetisova, N. M., & Vernigorodskaya, M. V. (2013). Provsupalitelnye tsitokiny i ikh rol v razvitiu serdechno-sosudistykh oslozhenii u bolnykh gipotireozom [Proinflammatory cytokines and their role in the development of cardiovascular complications in patients with hypothyroidism]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*, 21(2), 93-96. [in Russian]. <http://dx.doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013293-96>
- [3] Nekrasova, T. A., Ledentsova, O. V., Strongin, L. G., Kazakova, L. V., & Lukushkina, A. Yu. (2011). Osobennosti gemodinamiki u bolnykh s autoimmunnym tireoiditom i subklinicheskim gipotireozom v raznykh vozrastnykh gruppakh [Specific features of hemodynamics in the patients of different age groups presenting with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism]. *Problemy endokrinologii*, 57(3), 21-24. [in Russian]. <https://doi.org/10.14341/probl201157321-24>
- [4] Petunina, H. A., & Trukhina, L. V. (2013). Gipotireoz [Hypothyroidism]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 21(12), 664-666. [in Russian].
- [5] Kononenko, A. H., & Kravchenko, V. M. (2016). Zminy pokaznykiv obminu rechovyn pry eksperymentalnomu hipotyreozi [Changes in indicators in the exchange of speech in case of experimental hypothyroidism]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, (2), 174. [in Ukrainian].
- [6] Kadzharyan, V. G., Melnik, A. I., Bidziya, P. P., & Solovyuk, S. A. (2014). Otsenka sostoyaniya lipidnogo obmena pri disfunktsii shchitovidnoi zhelezy [Assessment of the state of lipid exchange in thyroid dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 20-22. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210-2014.1.23657>
- [7] Horodynska, O. Yu., & Bobyriova, L. Ye. (2016). Prohnostychna kharakterystyka poshyrennia hipotyreozeu v Poltavskii oblasti ta v Ukraini v tsiomu za umov yodnoho defytsytu [Prognostic characteristics of hypothyroidism prevalence in the Poltava region and in Ukraine]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, (2), 44-49. [in Ukrainian].
- [8] Cappola, A. R., & Ladenson, P. W. (2003). Hypothyroidism and atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(6), 2438-2444. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030398>
- [9] Monzani, F., Caraccio, N., Kozáková, M., Dardano, A., Vittone, F., Viridis, A., Taddei, S., Palombo, C., & Ferrannini, E. (2004). Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(5), 2099-2106. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031669>
- [10] Biondi, B., & Klein, I. (2004). Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*, 24(1), 1-13. <https://doi.org/10.1385/ENDO.24.1.001>
- [11] Hak, A. E., Pols, H. A., Visser, T. J., Drexhage, H. A., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2000). Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*, 132(4), 270-278. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004>
- [12] Lioudaki, E., Mavroedi, N. G., Mikhailidis, D. P., & Ganotakis, E. S. (2013). Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones (Athens, Greece)*, 12(4), 495-506. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1437>
- [13] Rodondi, N., den Elzen, W. P., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Razvi, S., Walsh, J. P., ... Thyroid Studies Collaboration (2010). Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*, 304(12), 1365-1374. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
- [14] Walsh, J. P., Bremner, A. P., Bulsara, M. K., O'Leary, P., Leedman, P. J., Feddema, P., & Michelangeli, V. (2005). Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Archives of internal medicine*, 165(21), 2467-2472. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.21.2467>
- [15] Karmisholt, J., Andersen, S., & Laurberg, P. (2010). Analytical goals for thyroid function tests when monitoring patients with untreated subclinical hypothyroidism. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 70(4), 264-268. <https://doi.org/10.3109/00365511003782778>
- [16] Andersen, M. N., Olsen, A. S., Madsen, J. C., Kristensen, S. L., Faber, J., Torp-Pedersen, C., Gislason, G. H., & Selmer, C. (2016). Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(11), 4170-4177. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2226>
- [17] Biondi B. (2012). Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 26(4), 431-446. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.12.004>
- [18] Danzi, S., & Klein, I. (2014). Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 43(2), 517-528. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.005>
- [19] Faber, J., & Selmer, C. (2014). Cardiovascular disease and thyroid function. *Frontiers of hormone research*, 43, 45-56. <https://doi.org/10.1159/000360558>
- [20] Cabral, M. D., Teixeira, P. F., Silva, N. A., Morais, F. F., Soares, D. V., Salles, E., Henriques, J. M., Leite, S. P., Montenegro, C. A., & Vaisman, M. (2009). Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Brazilian journal of medical and biological research*, 42(5), 426-432. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009000500005>
- [21] Chiche, F., Jublanc, C., Coudert, M., Carreau, V., Kahn, J. F., & Bruckert, E. (2009). Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*, 203(1), 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.011>
- [22] Takashima, N., Niwa, Y., Mannami, T., Tomoike, H., & Iwai, N. (2007). Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circulation journal*, 71(2), 191-195. <https://doi.org/10.1253/circj.71.191>
- [23] Vierhapper, H., Nardi, A., Grösser, P., Raber, W., & Gessl, A. (2000). Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 10(11), 981-984. <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.981>
- [24] Altschuler, N. E., Petunina, N. A., Nikolayev, A. P., & Chernyshova, T. V. (2011). Sravnitelnyi analiz kontsentratsii gormonov zhirovoi tkani, pokazatelei lipidnogo obmena i insulinorezistentnosti pri subklinicheskome gipotireoze v zavisimosti ot nalichiya/otsutstviya zamestitelnoi terapii levotiroksinom [A comparative analysis of the lipid tissue hormones concentration, lipid metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/absence of the levothyroxin replacement therapy]. *Clinical and experimental thyroidology*, 7(3), 53-58. [in Russian]. <https://doi.org/10.14341/ket20117353-58>
- [25] Nekrasova, T. A., Shcherbatyuk, T. G., Davydenko, D. V., Ledentsova, O. V., & Strongin, L. G. (2011). Osobennosti perekisnogo oksileniya lipidov i belkov pri autoimmunnom tireoidite bez i s minimalnoi tireoidnoi disfunktsiei [Peculiarities of lipid and protein peroxidation in autoimmune thyroiditis with and without mild thyroid dysfunction]. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*, (4), 38-43. [in Russian].
- [26] Allport, J., McCahon, D., Hobbs, F. D., & Roberts, L. M. (2013). Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey. *Primary health care research & development*, 14(2), 175-184. <https://doi.org/10.1017/S1463423612000230>
- [27] Brenta, G., Vaisman, M., Sgarbi, J. A., Bergoglio, L. M., Andrada, N. C., Bravo, P. P., Orlandi, A. M., Graf, H., & Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) (2013). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 57(4), 265-291. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000400003>
- [28] Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379(9821), 1142-1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- [29] Duntas, L. H., & Wartofsky, L. (2007). Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence?. *Thyroid*, 17(11), 1075-1084. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0116>
- [30] Sviridonova, M. A., Fadeyev, V. V., Sych, Y. P., & Melnichenko, G. A. (2013). Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocrine research*, 38(1), 24-31. <https://doi.org/10.3109/07435800.2012.710696>
- [31] Virgini, V., Collet, T. H., Christ, E., Aujesky, D., & Rodondi, N. (2012). Faut-il dépister et traiter l'hypothyroïdie infraclinique? [Should we screen and treat subclinical hypothyroidism?]. *Revue medicale suisse*, 8(331), 501-506.

- [32] Weiss, I. A., Bloomgarden, N., & Frishman, W. H. (2011). Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiology in review*, 19(6), 291-299. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318227df87>
- [33] Pearce, S. H., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J. L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European thyroid journal*, 2(4), 215-228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- [34] Syvolap, V. V., & Novikov, Ye. V. (2019). Osoblyvosti kardiovaskularnoho remodeliuvannya u khvorykh na hipertonichnu khvorobu vysokoho dodatkovoho ryzyku z suputnim subklinichnym hipotyreoziem [Peculiarities of cardiovascular remodeling in hypertensive patients at high additional risk with concomitant subclinical hypothyroidism]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 13-20. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155792>
- [35] Syvolap, V. V., Novikov, Ye. V., & Potapenko, M. S. (2019). Vplyv subklinichnoho hipotyreozu na pokaznyky dobovoho monitoruvannya arterialnoho tysku u khvorykh na hipertonichnu khvorobu vysokoho dodatkovoho ryzyku [Influence of subclinical hypothyroidism on indicators of 24-hour arterial blood pressure monitoring in hypertensive patients with high additional risk]. *Zaporozhye medical journal*, 21(2), 170-176. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329>
- [36] Syvolap, V. V., Novikov, Ye. V., & Potapenko, M. S. (2020). Vplyv staty-noterapii na pokaznyky dobovoho monitoruvannya arterialnoho tysku u khvorykh na hipertonichnu khvorobu, shcho poiednana z subklinichnym hipotyreoziem [Influence of statin therapy on 24-hour blood pressure monitoring indices in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism]. *Zaporozhye medical journal*, 22(1), 11-18. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194470>
- [37] Biondi, B., Fazio, S., Palmieri, E. A., Carella, C., Panza, N., Cittadini, A., Bonè, F., Lombardi, G., & Saccà, L. (1999). Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(6), 2064-2067. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5733>
- [38] Vitale, G., Galderisi, M., Lupoli, G. A., Celentano, A., Pietropaolo, I., Parenti, N., De Divitiis, O., & Lupoli, G. (2002). Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(9), 4350-4355. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-011764>
- [39] Biondi B. (2020). Heart in Overt and Subclinical Hypothyroidism. In G. Iervasi, A. Pingitore, A. Gerdes, S. Razvi (Eds.), *Thyroid and Heart* (pp. 229-237). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36871-5_17

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі

Т. Д. Задорожна^{id} A,D,F, О. В. Коломієць^{id} *B,D, Л. Є. Туманова^{id} C,E, С. М. Килихевич^{id} B,D

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Гіперпролактинемія (ГП) – стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найхарактернішим проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи. Вагітні з ГП мають чималий відсоток перинатальних ускладнень: загрозу переривання вагітності визначили у 48,4 % пацієнток, у 16,1 % – передчасні пологи. У цих пацієнток часто розвивається плацентарна патологія, що призводить до дистресу плода під час вагітності та в пологах.

Мета роботи – дослідити морфологічні й імуногістохімічні зміни у тканинах плацентарного бар'єра, враховуючи експресію пролактину в породіль із гіперпролактинемією в анамнезі.

Матеріали та методи. У 30 породіль із безпліддям ендокринного ґенезу в анамнезі, що пов'язане з гіперпролактинемією (1 група), та у 27 здорових породіль без гіперпролактинемії, які не мали безпліддя (2 група, контролю), дослідили морфологічні особливості плацент у гестаційному терміні 39–40 тижнів органометричними, макроскопічними, гістологічними й імуногістохімічними (ІГХ) методами. ІГХ-дослідження виконали в серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів, застосовуючи моноклональні антитіла до пролактину (Rabbit a-Hu Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostica, Spain) і систему детекції Thermo scientific (USA).

Результати. Маса плаценти породіль із гіперпролактинемією вірогідно не відрізнялася від маси плаценти породіль без гіперпролактинемії. У 22 (73,3 %) породіль із гіперпролактинемією у плаценті виявили парацентральне прикріплення пуповинного канатика, у 4 (13,3 %) жінок – мальформацію судин пуповини, у 7 (23,3 %) – значущий стеноз і закриття просвіту артеріальних судин пуповини. Під час гістологічного дослідження в породіль із гіперпролактинемією визначили вогнищеві потовщення децидуальної оболонки з наявністю в ній фібриноїдних мас ($n = 18$, 60 %), мікровиливи та витончення децидуальної оболонки ($n = 8$, 26,6 %). У низці спостережень встановили наявність материнських внутрішніх інфарктів із перивілозним відкладанням фібрину, в 12 (40 %) породіль наявні замуrowані фібриноїдом ворсини з заміною епітелію ворсин фібриноїдними масами, у 15 (50 %) жінок – фіброз і колагенізація стовбурових і середніх хоріальних ворсин, у 12 (40 %) породіль – фіброз дрібних ворсин, а також аваскулярні дрібні ворсини. У частині спостережень у термінальних ворсинах спостерігали зменшення кількості синцитіальних вузлів і синцитіокапілярних мембран. Під час ІГХ-дослідження в плаценті породіль із гіперпролактинемією в гестаційному терміні 39–40 тижнів виявили численні вогнища децидуальних клітин із гіперекспресією пролактину в цитоплазмі.

Висновки. Морфологічні зміни у плаценті породіль із гіперпролактинемією в анамнезі відрізняються від змін у плаценті породіль без гіперпролактинемії наявністю фокальних судинних змін у децидуальній оболонці з її частковим відшаруванням, внутрішніх інфарктів у материнській частині плаценти, а також наявністю ознак часткових порушень перфузії хоріальних ворсин і вогнищ аваскулярних ворсин у плодовій частині плаценти. У плаценті породіль із гіперпролактинемією імуногістохімічно виявлена тривала вогнищева інтенсивна цитоплазматична експресія пролактину у клітинах децидуальної оболонки, що вказує на розлади синтезу пролактину в організмі та дискоординацію в роботі ендокринної системи.

Ключові слова:
плацента,
імуногістохімія,
пролактин.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 325-331

*E-mail:
zadorozhnatd2018@gmail.com

Morphological and immunohistochemical features of placenta in postpartum women with hyperprolactinemia history

T. D. Zadorozhna, O. V. Kolomiets, L. Ye. Tumanova, S. M. Kylykhevych

Hyperprolactinemia (HP) is a persistent increase in serum prolactin levels, the most typical manifestation of which is a dysfunction of the reproductive system. Pregnant women with HP have a high incidence of perinatal complications; thus, the threat of self-abortion in these women is more than 48.4 %, and in 16.1 % of pregnant women it ends in premature birth. These patients often develop placental abnormalities that lead to fetal distress during pregnancy and childbirth.

The aim: to investigate the morphological and immunohistochemical changes in the placental barrier, taking into account the expression of prolactin in postpartum women with a history of hyperprolactinemia.

Materials and methods. In 30 puerperas with a history of endocrine infertility associated with hyperprolactinemia (group 1) and in 27 healthy puerperas without hyperprolactinemia and infertility (control group 2), the morphological features of the placentas were studied in the gestational period of 39–40 weeks using organometric, macroscopic, histological and immunohistochemical (IHC) methods. IHC studies were carried out on serial paraffin sections in accordance with standard protocols using monoclonal antibodies to prolactin (Rabbit a-Hu Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostica (Spain) and detection system Thermo scientific (USA).

Key words:
placenta,
immunohistochemistry,
prolactin.

Pathologia
2020; 17 (3), 325-331

Results. The placenta weight of women in labor with hyperprolactinemia did not differ significantly from the weight of the placenta of women in labor without hyperprolactinemia. In 22 (73.3 %) postpartum women with hyperprolactinemia in the placenta, para-central attachment of the umbilical cord took place, in 4 (13.3 %) patients malformation of the umbilical cord vessels was detected, in 7 (23.3 %) postpartum women significant stenosis and closure of the arterial lumen vessels of the umbilical cord were found. Histological examination of women in labor with hyperprolactinemia identified focal thickening of the decidua with the presence of significant fibrinoid masses ($n = 18, 60\%$), microbleeds and thinning of the decidua ($n = 8, 26.6\%$ of women in labor). A number of observations revealed the presence of maternal internal infarctions with perivillous fibrin deposition, in 12 (40 %) postpartum women, the presence of fibrinoid-embedded villi with the replacement of the villus epithelium with fibrinoid masses was noted, in 15 (50 %) women fibrosis and collagenization of the stem and middle chorionic villi, fibrosis of small villi and avascular small villi was observed in 12 (40 %) postpartum women. In some observations, a decrease in the number of syncytial nodes and syncytiocapillary membranes was noted in the terminal villi. IHC study of the placenta of postpartum women with hyperprolactinemia in the gestational period of 39–40 weeks revealed multiple foci of decidual cells with overexpression of prolactin in the cytoplasm.

Conclusions. Morphological changes in the placenta of postpartum women with hyperprolactinemia in anamnesis differ from changes in the placenta of women without hyperprolactinemia by the presence of focal vascular changes in the decidual membrane with its partial detachment and internal infarctions in the maternal part of the placenta, as well as by the presence of signs of partial perfusion disorders of the fetal foci placenta. In the placenta of women with hyperprolactinemia, immunohistochemical study revealed a long-term focal significant cytoplasmic expression of prolactin in the cells of the decidual membrane, which indicates disorders of prolactin synthesis in the body and discoordination in the work of the endocrine system of women.

Ключевые слова:
плацента,
иммуногистохимия,
пролактин.

Морфологические и иммуногистохимические особенности плацент у родильниц с гиперпролактинемией

Т. Д. Задорожная, Е. В. Коломиец, Л. Е. Туманова, С. Н. Килихевич

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 325-331

Гиперпролактинемия (ГП) – стойкое увеличение уровня пролактина в сыворотке крови, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Беременные с ГП имеют большой процент перинатальных осложнений: угрозу прерывания беременности установили у 48,4 % женщин, у 16,1 % – преждевременные роды. У этих пациенток часто развивается плацентарная патология, которая приводит к дистрессу плода во время беременности и родов.

Цель работы – исследовать морфологические и иммуногистохимические изменения в плацентарном барьере с учетом экспрессии пролактина у родильниц с гиперпролактинемией в анамнезе.

Материалы и методы. У 30 родильниц с бесплодием эндокринного генеза в анамнезе, связанным с гиперпролактинемией (1 группа), и у 27 здоровых родильниц без гиперпролактинемии и бесплодия (2 группа, контроля) исследованы морфологические особенности плацент в гестационном сроке 39–40 недель органомерическим, макроскопическим, гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. ИГХ-исследования выполнены на серийных парафиновых срезах в соответствии со стандартными протоколами, с использованием моноклональных антител к пролактину (Rabbit a-Hu Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostica, Spain) и систем детекции Thermo scientific (USA).

Результаты. Масса плаценты рожениц с гиперпролактинемией достоверно не отличалась от массы плаценты рожениц без гиперпролактинемии. У 22 (73,3 %) родильниц с гиперпролактинемией в плаценте отмечено парацентральное прикрепление пупочного канатика, у 4 (13,3 %) женщин установлена мальформация сосудов пуповины, у 7 (23,3 %) – значительный стеноз и закрытие просвета артериальных сосудов пуповины. При гистологическом исследовании у рожениц с гиперпролактинемией определили очаговые утолщения децидуальной оболочки с наличием в ней значительных фибриноидных масс ($n = 18, 60\%$), микрокровоизлияния и истончение децидуальной оболочки ($n = 8, 26,6\%$). В ряде наблюдений установлено наличие материнских внутренних инфарктов с перивилллезным отложением фибрина, у 12 (40 %) родильниц обнаружены замурованные фибриноидом ворсины с заменой эпителия ворсин фибриноидными массами, у 15 (50 %) – фиброз и коллагенизация створчатых и средних хориальных ворсин, у 12 (40 %) – фиброз мелких ворсин, а также аваскулярные мелкие ворсины. У части наблюдений в терминальных ворсинах отмечено уменьшение количества синцитиальных узлов и синцитиокапиллярных мембран. При ИГХ-исследовании в плаценте родильниц с гиперпролактинемией в гестационном сроке 39–40 недель наблюдали множественные очаги децидуальных клеток с гиперэкспрессией пролактина в цитоплазме.

Выводы. Морфологические изменения в плаценте родильниц с гиперпролактинемией в анамнезе отличаются от изменений в плаценте родильниц без гиперпролактинемии наличием фокальных сосудистых изменений в децидуальной оболочке с её частичной отслойкой, внутренних инфарктов в материнской части плаценты, а также наличием признаков частичных нарушений перфузии хориальных ворсин и очагов аваскулярных ворсин в плодовой части плаценты. В плаценте родильниц с гиперпролактинемией иммуногистохимически обнаружена длительная очаговая интенсивная цитоплазматическая экспрессия пролактина в клетках децидуальной оболочки, что указывает на расстройства синтеза пролактина в организме и дискоординацию в работе эндокринной системы.

Гіперпролактинемія (ГП) – стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найхарактернішим проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи. У тяжких випадках, коли наявні пролактин-секретувальні пухлини гіпофіза, призводить до неврологічних і нейроофтальмічних порушень [5].

ГП – найпоширеніший гіпофізарний гормональний розлад, який у 25–30 % випадків є причиною порушень менструальної та генеративної функції, може бути причиною безплідності, загалом негативно впливає на якість життя жінок [4]. Вагітні з ГП мають великий відсоток перинатальних ускладнень: загрозу

переривання вагітності визначають у 48,4 % пацієнок із ГП, у 16,1 % – передчасні пологи [3].

У 2016 р. в Україні ухвалений національний консенсус щодо ведення пацієнок із ГП, за яким під час вагітності не рекомендовано вимірювати сироватковий рівень пролактину жінкам із ГП в анамнезі, в цей період здійснюють тільки динамічний клінічний моніторинг з особливим акцентом на неврологічні та нейроофтальмологічні симптоми, як-от головний біль або зміни полів зору [2].

Пролактин – один із гормонів, що крім лактотрофів аденогіпофіза інтенсивно синтезується децидуальними клітинами плаценти під час гестаційного періоду, а поза вагітністю пролактин синтезується в ендометрії [6]. Основною ізоформою гормону є глікований пролактин, продукований насамперед у пізню лютеїнову фазу менструального циклу. Імовірно, пролактин ендометрія відіграє імуномодулювальну роль у процесах імплантації [1].

Експресія пролактину в амніотичному епітелії, в децидуальних клітинах і клітинах цитотрофобласту виявлена імуногістохімічно в 1980-х роках [4,6]. Доведено, що пролактин, який міститься в амніотичній рідині, не пов'язаний з його надходженням із крові жінки [9]. Концентрація гормону в амніотичній рідині в 5–10 разів перевищує його вміст у сироватці крові вагітної [7]. Найважливіша регуляторна функція децидуального пролактину полягає у транспорті води та електролітів через мембрани, так контролюється водний баланс в амніоні [8]. Пролактин амніотичної рідини впливає на синтез сурфактанта в легенях і на абсорбцію кальцію в кишківнику плода. Пролактин, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний за хімічними й імунологічними властивостями гіпофізарному, але, на відміну від останнього, не схильний до інгібувальної дії [10]. Пік вивільнення пролактину в амніотичну рідину припадає на 24 тиждень вагітності [11]. Екстрагіпофізарний пролактин бере також участь в осморегуляції амніотичної порожнини, разом із децидуальним релаксином впливає на скоротливу активність матки в пологах [12,13].

Розвиток плацентарної патології призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку та дистресу плода, є основною причиною його антенатальної загибелі [1]. Останніми роками розроблена нова класифікація, що враховує значущість пошкоджень материнської та плодової частин плаценти [1]. Відомості доступної фахової літератури щодо імуногістохімічних досліджень пролактину та особливостей морфологічних змін у плаценті жінок із ГП поодинокі, що зумовлює актуальність порушеної проблеми [10,11].

Мета роботи

Дослідити морфологічні й імуногістохімічні зміни у тканинах плацентарного бар'єра, враховуючи експресію пролактину у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 57 пацієнок віком від 20 до 40 років, яких поділили на 2 групи: перша – 30 породіль із безплідністю ендокринного ґенезу в анамнезі,

що пов'язана з гіперпролактинемією (5 жінок мали мікропролактинією гіпофіза, виявлені до вагітності; 25 жінок – із функціональною гіперпролактинемією); друга (контрольна) група – 27 здорових породіль без гіперпролактинемії, які не мали безплідності та завагітніли протягом першого року життя без контрацепції. Середній вік вагітних становив 32 роки. Критерії залучення в дослідження: для 1 групи – підтверджена до вагітності гіперпролактинемія (рівень пролактину в сироватці крові 2000–10000 мОд/л (100–500 мг/л) або наявність пролактинією гіпофізу на МРТ із контрастуванням при рівні пролактину понад 5000 мОд/л (250 мг/л)); для 2 групи – вагітність настала на першому році життя без контрацепції, нормальна гормонограма до вагітності. Поводи в жінок обох груп відбувались як через природні пологові шляхи, так і шляхом кесарських розтинів у термінах вагітності від 35 до 41 тижня. Екстрагенітальну патологію (хронічний пієлонефрит, хронічний гастрит, хронічний гайморит, вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит) мали 20 (66,6 %) жінок першої і 5 (18,8 %) пацієнок другої групи. У першій групі 22 (73,3 %) жінки, у другій – 7 (25,8 %) пацієнок мали різні гестаційні ускладнення: загрозу передчасних пологів, прееклампсію, передчасний розрив плодових оболонок, дистрес плода в пологах, низьку плацентажію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Пацієнтки, які брали участь у дослідженні, дали інформовану згоду на обробку персональних даних і дослідження плацент після пологів.

Плаценту породіль 1 і 2 груп досліджували в гестаційному терміні 39–40 тижнів. Вивчення морфологічних особливостей плацент породіль передбачало застосування органометричного, макроскопічного, гістологічного й імуногістохімічного методів. Морфологічний аналіз плацент виконали за міжнародною класифікацією пошкоджень плаценти, що схвалена у 2015 р. Амстердамським консенсусом із плаценти [6]. Під час характеристики плацентарних уражень визначали судинні зміни в материнських і плодових частинах плаценти, ознаки порушення перфузії ворсинчастих структур і відшарування децидуальної оболонки.

Мікроскопічні дослідження мікропрепаратів, виготовлених із парафінових блоків і забарвлених гематоксиліном, еозином і за ван Гізеном, виконали на мікроскопі Olympus BX-51 (Японія). Імуногістохімічні дослідження здійснили на серійних парафінових зрізах згідно зі стандартними протоколами, застосовуючи моноклональні антитіла до пролактину (Rabbit anti-human Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostic, Spain) та систему детекції Thermo Scientific (USA).

Інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали в балах: 0 – відсутня цитоплазматична експресія пролактину; 1 – слабка цитоплазматична експресія; 2 – помірна цитоплазматична експресія; 3 – виразна цитоплазматична експресія пролактину.

Статистично результати опрацювали за допомогою стандартного пакета програм Statistica 13.0. Для визначення різниці між відсотковим показником частоти певної ознаки у двох статистичних вибірках використовували критерій Фішера. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика морфологічних змін у плаценті жінок із гіперпролактинемією в анамнезі (1 група) та породіль без гіперпролактинемії (2 група)

Група обстежених	Значення макроскопічних показників плаценти			Значення гістологічних показників плаценти					
	Маса (г)	зміни в артеріях пуповини	мальформації судин пуповини	децидуальна тканина			ворсини хоріона		
				частк. відшарування	пікноз, апоптоз клітин	мікровиливи	фіброз	аваскулярні ворсини	Фібриноід ворсин
1 (n = 30)	300–600	7 (23,3 %)*	4 (13,3 %)	18 (60,0 %)*	18 (60,0 %)*	8 (26,6 %)*	15 (50,0 %)*	12 (40 %)*	12 (40 %)*
2 (n = 27)	370–475	1 (3,7 %)	0	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	1 (3,7 %)	1 (3,7 %)

*: статистично значущі відмінності за точним критерієм Фішера порівняно з групою 2 (p < 0,05).

Результати

Під час макроскопічного дослідження встановили, що плаценти породіль із гіперпролактинемією були округлої та овальної форми, не мали додаткових доль. Плодова поверхня плацент гладенька, сірувато-блакитна; плідні оболонки тонкі, сірувато-білого кольору. Маса плаценти породіль із гіперпролактинемією вірогідно не відрізнялася від маси плаценти породіль без гіперпролактинемії (табл. 1). У породіль із гіперпролактинемією виявляли зміни в судинних структурах пуповини. Так, у 22 (73,3 %) породіль із гіперпролактинемією прикріплення пуповинного канатика у плаценті парacentральне, у 3 (26,7 %) – центральне. У 4 (13,3 %) осіб виявлена мальформація судин пуповини як сплетіння аномальних судин зі звивистими розширеннями та звуженнями їхніх просвітів (рис. 1, табл. 1). У 7 (23,3 %) випадках у пуповині виявили артеріальні судини з різким звуженням і закриттям просвіту, вогнищевим набряком стінки судин, а також вогнища нерівномірного набряку вартонових драглів (табл. 1).

Під час гістологічного дослідження в породіль із гіперпролактинемією виявили судинні зміни в материнських і плодових частинах плаценти, ознаки порушення перфузії ворсинчастих структур, а також відшарування децидуальної оболонки. У 18 (60 %) плацент породіль із гіперпролактинемією встановили порушення кровообігу вогнищевого характеру: часткове відшарування децидуальної оболонки (рис. 2, табл. 1), яке визначають як плацентарне материнське порушення перфузії. У 8 (26,6 %) плацент виявлені мікровиливи та витончення децидуальної оболонки з розширенням та повнокров'ям її судин. У 18 (60 %) плацент породіль із гіперпролактинемією визначили вогнищеві потовщення децидуальної оболонки з наявністю в ній чималих фібриноїдних мас і різким набряком строми, а також пікноз та апоптоз децидуальних клітин.

Під час гістологічного дослідження ворсинчастого хоріона плацент породіль із гіперпролактинемією в низці спостережень виявили материнські внутрішні інфаркти з перивілозним відкладанням фібрину (рис. 3) (за міжнародною класифікацією пошкоджень плаценти Амстердамського консенсусу з плаценти [6]) та ділянками зближених ворсин. Виявлені зміни зменшують судинну перфузійну здатність плаценти.

У 15 (50 %) плацентах жінок із гіперпролактинемією у стовбурових ворсинах і ворсинах середнього калібру виявляли фіброз і колагенізацію ворсин (табл. 1). У 12 (40 %) плацентах породіль із гіперпролактинемією спостерігали фіброз дрібних ворсин

(можливо, внаслідок місцевої гіпоксії), аваскулярні дрібні ворсини (табл. 1), що нерівномірно та хаотично розташовані у плацентарній тканині поряд із типовими термінальними гілками. У частині спостережень у термінальних ворсинах виявили зменшення кількості синцитіальних вузлів і синцитіокапілярних мембран, що складаються з синцитіотрофобласта ворсин, ендотелію синусоїдних капілярів і локалізованої між ними базальної мембрани.

У 12 (40 %) плацентах породіль із гіперпролактинемією наявні замуровані фібриноїдом ворсини із цитотрофобластом, що проліферує, в яких епітелій ворсин повністю або частково замінений фібриноїдними масами (табл. 1).

Відомо, що саме децидуальна тканина є провідною в утворенні пролактину. Враховуючи виявлені істотні гістологічні зміни в децидуальній тканині, здійснили імуногістохімічне дослідження експресії пролактину у плацентарних тканинах у жінок із гіперпролактинемією в анамнезі та у плацентах здорових жінок. У плаценті породіль із гіперпролактинемією в гестаційному терміні 39–40 тижнів виявили численні вогнища децидуальних клітин із гіперекспресією пролактину в цитоплазмі, яку оцінили 3 балами (рис. 4); наявні також вогнища децидуальних клітин без цитоплазматичної експресії пролактину.

За результатами гістологічних досліджень, у плаценті породіль без гіперпролактинемії гістоархітектоніка ворсинчастого дерева характеризувалася пропорційним розгалуженням, достатньою зрілістю ворсин і характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. Будова ворсинок у 24 (89,9 %) плацентах відповідала гестаційному терміну 39–40 тижнів (рис. 5). Під час імуногістохімічного дослідження у плаценті жінок без гіперпролактинемії в гестаційному терміні 39–40 тижнів наявна слабка (оцінена 1 балом) експресія пролактину в цитоплазмі поодиноких децидуальних клітин (рис. 6).

Обговорення

У плаценті жінок із гіперпролактинемією з доношеною вагітністю (39–40 тижнів гестації) встановлені значущі патологічні зміни: фокальні судинні зміни в децидуальній оболонці з частковим її відшаруванням, наявність у плаценті внутрішніх інфарктів, – які свідчать про важливу роль материнських факторів у патогенезі. Ці патологічні зміни можуть бути причиною внутрішньоутробної гіпоксії плода.

У вагітних із гіперпролактинемією виявили також зміни плодових структур плаценти: ознаки частко-

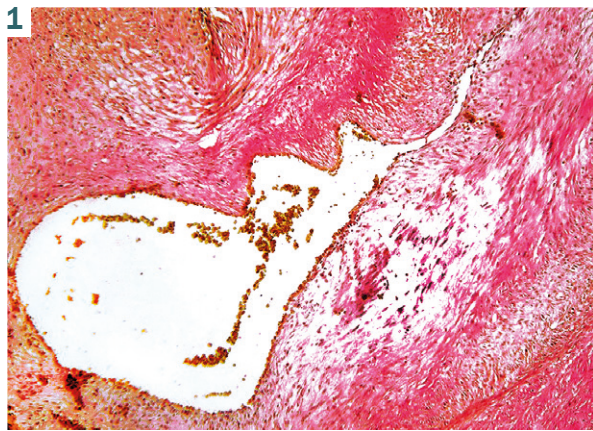


Рис. 1. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Мальформація судин пуповини. Забарвлення за ван Гізоном. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

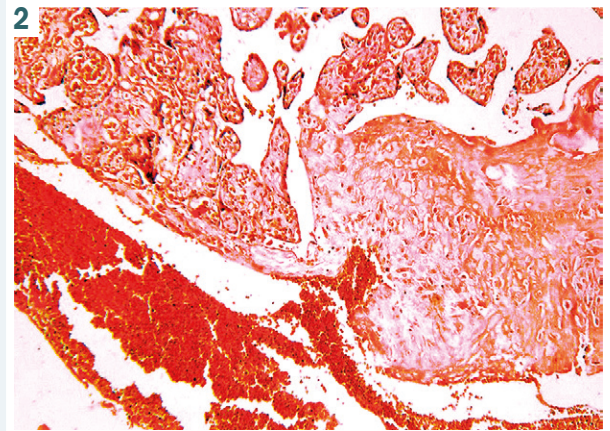


Рис. 2. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Витончення та відшарування децидуальної оболонки з крововиливом. Забарвлення за ван Гізоном. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

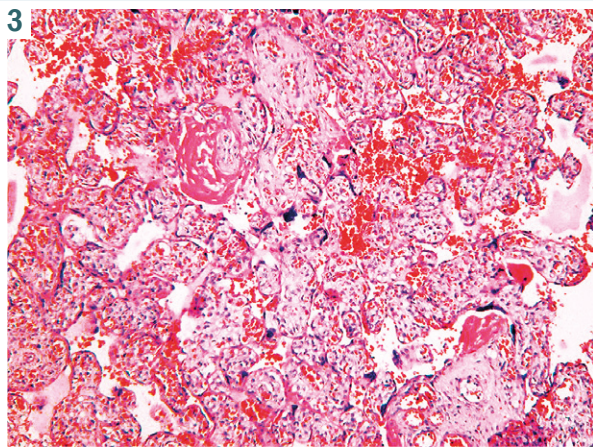


Рис. 3. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Інфаркт ворсинчастого хоріону з перивілозним відкладанням фібрину. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

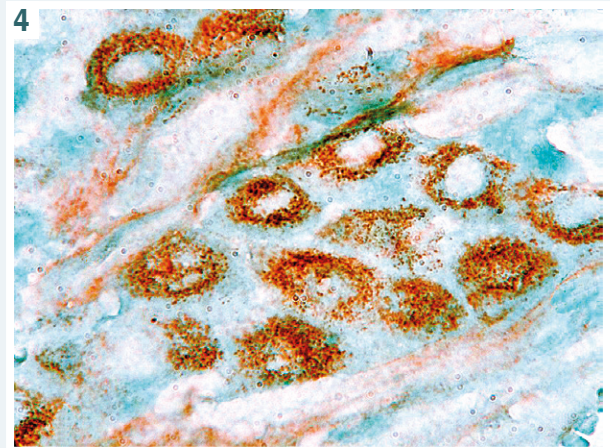


Рис. 4. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Вогнище децидуальних клітин із виразною експресією пролактину в цитоплазмі (3 бали). Rabbit a-Hu Prolactin Antibody (Clone EP 193). Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 100$.

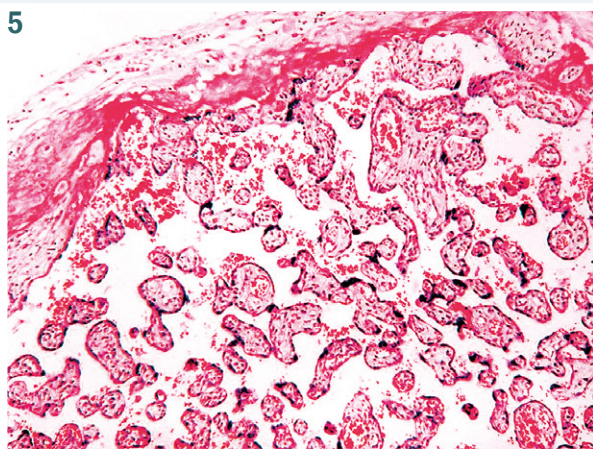


Рис. 5. Плацента породіллі без гіперпролактинемії на 39 тижні гестації. Будава ворсинок відповідає гестаційному терміну вагітності 39–40 тижнів. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

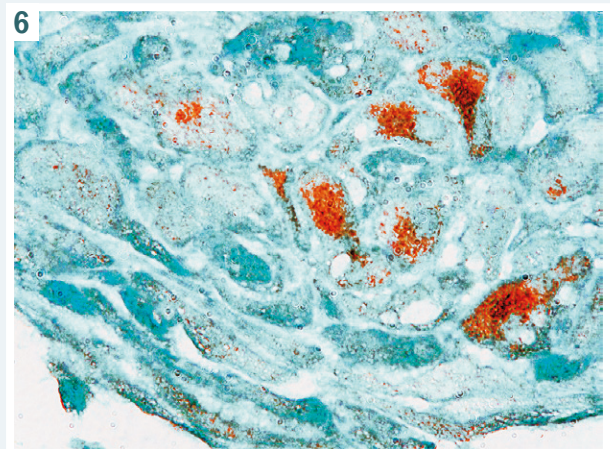


Рис. 6. Плацента породіллі без гіперпролактинемії на 39–40 тижні гестації. Слабка експресія пролактину в цитоплазмі поодиноких децидуальних клітин (1 бал). Rabbit a-Hu Prolactin Antibody (Clone EP 193). Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 100$.

вих порушень перфузії у плацентарному бар'єрі та вогнища аваскулярних ворсин. Потрібно наголосити на недостатності досліджень плаценти за наявності гіперпролактинемії та відсутності сучасних патоморфологічних публікацій із цієї проблеми.

Виявлені в результаті досліджень патологічні зміни в материнських і плодових структурах плаценти – головні ланки, що порушують систему мати – плацента – плід при гіперпролактинемії у вагітних, і це необхідно враховувати в неонатальній практиці.

У породіль із гіперпролактинемією в терміні гестації 39–40 тижнів у плаценті виявлена значуща експресія пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин, що свідчить про продукцію пролактину саме цими структурами та відповідає даним інших дослідників [2]. Секреція плацентарного пролактину мала нерівномірний характер: численні вогнища децидуальних клітин із гіперекспресією пролактину в цитоплазмі чергувалися з вогнищами децидуальних клітин без експресії пролактину в цитоплазмі. У плаценті породіль контрольної групи без гіперпролактинемії в ті самі терміни гестації (39–40 тижнів) визначили фокальну мінімальну експресію пролактину в цитоплазмі поодиноких клітин децидуальної оболонки.

Пролактин-імунопозитивні клітини виявлені в синцитіотрофобласті, зокрема в синцитіокапілярних мембранах, а також в ендотелії судин в амніотичному епітелії та децидуальних клітинах [2]. Але імуногістохімічні дослідження плацентарного пролактину в жінок із гіперпролактинемією ще не здійснювали. Для визначення функціональної зрілості плаценти Е. К. Айламазян і співавт. [2] вивчали імуногістохімічну експресію пролактину тільки в хоріальних структурах і ворсинах у жінок різних вікових груп, не враховуючи їхній гормональний статус до вагітності. Ці результати не збігаються з даними, які отримали, оскільки в цьому дослідженні не вивчали децидуальну оболонку й децидуальні клітини.

Відомо, що в нормі пік наростання пролактину у плаценті визначають до 34 тижня вагітності, надалі він знижується [6]. Однак у наших спостереженнях у жінок із гіперпролактинемією рівень пролактину залишався високим до часу пологів, імуногістохімічно встановили значущий рівень експресії пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин до терміну гестації 39–40 тижнів. На наш погляд, виявлене підвищення експресії пролактину в децидуальних клітинах плаценти вагітних із гіперпролактинемією та паралельно встановлене відшарування децидуальної оболонки плаценти можна вважати предикторами розвитку ендокринної патології в новонароджених. Ця важлива проблема потребує дальшого спостереження та вивчення.

Висновки

1. Морфологічні зміни у плаценті породіль із гіперпролактинемією в анамнезі відрізняються від змін у плаценті породіль без гіперпролактинемії наявністю фокальних судинних змін у децидуальній оболонці з її частковим відшаруванням, внутрішніх інфарктів у материнській частині плаценти, а також наявністю ознак часткових порушень перфузії хоріальних ворсин і вогнищ аваскулярних ворсин у плодовій частині плаценти.

2. У породіль із гіперпролактинемією в гестаційному терміні 39–40 тижнів у плаценті імуногістохімічно виявлені численні вогнища децидуальних клітин з інтенсивною цитоплазматичною експресією пролактину, що вказує на розлади синтезу пролактину в організмі та дискоординацію в роботі ендокринної системи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2020

Відомості про авторів:

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8819-8901](https://orcid.org/0000-0001-8819-8901)

Коломієць О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4511-1663](https://orcid.org/0000-0003-4511-1663)

Туманова Л. Є., д-р мед. наук, професор, керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4202-943X](https://orcid.org/0000-0002-4202-943X)

Килихевич С. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9312-7785](https://orcid.org/0000-0002-9312-7785)

Information about authors:

Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Head of the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kolomiets E. V., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Prevention and Treatment of Pyoinflammatory Diseases in Obstetrics, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Tumanova L. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention and Treatment of Pyoinflammatory Diseases in Obstetrics, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kylykhevych S. M., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, член-кор. НАМН Украины, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Коломиец Е. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Туманова Л. Е., д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Килихевич С. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Антипкін Ю. Г., Задорожна Т. Д., Парницька О. І. Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ : ДУ «ІПАГ НАМН України», 2016. 124 с.
- [2] Айламазян Э. К., Лапина Е. А., Кветной И. М. Иммуногистохимические критерии оценки функциональной зрелости плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005. Т. 54, № 2. С. 2-10.
- [3] Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією 2016 / М. Д. Тронько, Ю. Г. Антипкін, В. В. Камінський, Т. Ф. Татарчук. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017. № 1. С. 32-42.
- [4] Binart N. Prolactin and pregnancy in mice and humans. *Annales d'endocrinologie*. 2016. Vol. 77, Iss. 2. P. 126-127. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.008>
- [5] Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth / R. Bukowski, N. I. Hansen, H. Pinar et al. *PLoS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 8. P. e0182874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874>
- [6] (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*) / C. J. Jones, A. M. Carter, W. R. Allen, S. A. Wilsher. *Placenta*. Vol. 48. P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.09.010>
- [7] Pathology of the placenta. A Practical Guide / eds.: T. Y. Khong, E. E. Mooney, P. G. J. Nikkels et al. Cham : Springer, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
- [8] Khong T. Y., Ting M., Gordijn S. J. Placental pathology and clinical trials: Histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. *Placenta*. 2017. Vol. 52. P. 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.014>
- [9] Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement / T. Y. Khong, E. E. Mooney, I. Ariel et al. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016. Vol. 140, Iss. 7. P. 698-713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
- [10] Dysregulation of the Prolactin/Vasoinhibin Axis Appears to Contribute to Preeclampsia / L. Lenke, G. Martinez de la Escalera, C. Clapp et al. *Frontiers in endocrinology*. 2020. Vol. 10. P. 893. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00893>
- [11] Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NFκB signaling in the human placenta / A. Olmos-Ortiz, M. Déciga-García, E. Preciado-Martínez et al. *Molecular human reproduction*. 2019. Vol. 25, Iss. 10. P. 660-667. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz038>
- [12] Redline R. W. Classification of placental lesions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 213, Suppl. 4 P. S21-S28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
- [13] Working Towards a Reproducible Method for Quantifying Placental Syncytial Knots / P. K. Senagore, C. B. Holzman, W. T. Parks, J. M. Catov. *Pediatric and developmental pathology*. 2016. Vol. 19, Iss. 5. P. 389-400. <https://doi.org/10.2350/15-08-1701-OA.1>

References

- [1] Antypkin, Yu. H., Zadorozhna, T. D., & Parnytska, O. I. (2016). *Patohiia platsenty (suchasni aspekty)* [Placenta pathology (modern aspects)]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Aylamazyan, E. K., Lapina, E. A., & Kvetnoy, I. M. (2005). Immunogistochemical criteria of the functional placental maturity estimation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 54(2), 2-10. [in Russian].
- [3] Tronko, M. D., Antypkin, Yu. H., Kaminskyi, V. V., & Tatarchuk, T. F. (2017). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientiv z hiperprolaktynemiieiu 2016 [National Consensus on the Management of Patients with Hyperprolactinemia 2016]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*, (1), 32-42. [in Ukrainian].
- [4] Binart N. (2016). Prolactin and pregnancy in mice and humans. *Annales d'endocrinologie*, 77(2), 126-127. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.008>
- [5] Bukowski, R., Hansen, N. I., Pinar, H., Willinger, M., Reddy, U. M., Parker, C. B., Silver, R. M., Dudley, D. J., Stoll, B. J., Saade, G. R., Koch, M. A., Hogue, C., Varner, M. W., Conway, D. L., Coustan, D., Goldenberg, R. L., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Stillbirth Collaborative Research Network (SCRN) (2017). Altered fetal growth, placental

abnormalities, and stillbirth. *PLoS one*, 12(8), e0182874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874>

- [6] Jones, C. J., Carter, A. M., Allen, W. R., & Wilsher, S. A. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*). *Placenta*, 48, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.09.010>
- [7] Khong T. Y., Mooney E. E., Nikkels, P. G. J., Morgan, T. K., & Gordijn, S. J. (Eds.). (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
- [8] Khong, T. Y., Ting, M., & Gordijn, S. J. (2017). Placental pathology and clinical trials: Histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. *Placenta*, 52, 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.014>
- [9] Khong, T. Y., Mooney, E. E., Ariel, I., Balmus, N. C., Boyd, T. K., Brundler, M. A., ... Gordijn, S. J. (2016). Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(7), 698-713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
- [10] Lenke, L., Martínez de la Escalera, G., Clapp, C., Bertsch, T., & Triebel, J. (2020). A Dysregulation of the Prolactin/Vasoinhibin Axis Appears to Contribute to Preeclampsia. *Frontiers in endocrinology*, 10, 893. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00893>
- [11] Olmos-Ortiz, A., Déciga-García, M., Preciado-Martínez, E., Bermejo-Martínez, L., Flores-Espinosa, P., Mancilla-Herrera, I., Irlés, C., Helguera-Repetto, A. C., Quesada-Reyna, B., Goffin, V., Díaz, L., & Zaga-Clavellina, V. (2019). Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NFκB signaling in the human placenta. *Molecular human reproduction*, 25(10), 660-667. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz038>
- [12] Redline R. W. (2015). Classification of placental lesions. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4 Suppl), S21-S28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
- [13] Senagore, P. K., Holzman, C. B., Parks, W. T., & Catov, J. M. (2016). Working Towards a Reproducible Method for Quantifying Placental Syncytial Knots. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 19(5), 389-400. <https://doi.org/10.2350/15-08-1701-OA.1>

Вибір тактики хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти в поєднанні з дефектом міжшлуночкової перетинки в немовлят

Я. П. Труба *^{1,A,C,D,F}, В. В. Лазоршинець ^{1,F}, Р. І. Секелик ^{2,C,E}, І. В. Дзюрий ^{1,B,C,D},
О. С. Головенко ^{1,C,E}

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, ²ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
гіпоплазія, дуга аорти, дефект міжшлуночкової перетинки, немовлята.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 332-337

*E-mail:
trubamena77@gmail.com

Мета роботи – визначити оптимальну тактику хірургічної корекції гіпоплазії дуги аорти й дефекту міжшлуночкової перетинки (ДМШП) у немовлят на підставі порівняння безпосередніх і віддалених результатів одно- та двохетапного лікування.

Матеріали та методи. З 2010 до 2019 р. у провідних кардіохірургічних установах України: ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» та ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» – 138 пацієнтам віком до одного року виконали хірургічне лікування гіпоплазії дуги аорти з ДМШП. Пацієнтів поділили на дві групи: I – 66 (47,8 %) хворих, яким виконали одноетапну корекцію ДМШП і пластику дуги аорти; II – 72 (52,2 %) пацієнти з двохетапним лікуванням, яким на першому етапі виконали пластику дуги аорти та звуження легеневої артерії, на другому етапі – закриття ДМШП.

Результати. Загальна госпітальна летальність становила 3,6 % (n = 5). У I групі госпітальна летальність становила 3,0 % (n = 2), у II групі – 4,2 % (n = 3), але ця різниця статистично невірогідна (p > 0,05). Період спостереження становив від 1 місяця до 11 років.

Летальність протягом віддаленого періоду – 0 %. У 6 (9,1 %) пацієнтів I групи та у 10 (13,9 %) осіб II групи в післяопераційному періоді розвинулося повторне звуження в місці пластики дуги аорти, проте ця різниця статистично невірогідна. У 2 пацієнтів II групи (2,8 %) виявили компресію трахеї та лівого головного бронха. Решунтувань ДМШП, які потребували б повторної пластики дефектів, не було.

Висновки. Як одноетапна, так і двохетапна тактика хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти з ДМШП у немовлят ефективна та безпечна з хорошими результатами в безпосередньому та віддаленому періодах. Обираючи тактику лікування, необхідно враховувати ступінь і протяжність гіпоплазії дуги аорти. Одноетапна корекція прийнятніша в немовлят з гіпоплазією сегмента С дуги аорти або всіх сегментів дуги аорти. Етапна тактика може бути використана в разі гіпоплазії сегментів В і А дуги аорти.

Key words:
hypoplasia,
aortic arch,
ventricular septal
defect, infants.

Pathologia
2020; 17 (3), 332-337

The choice of tactic for surgical treatment of aortic arch hypoplasia with ventricular septal defect in infants

Ya. P. Truba, V. V. Lazoryshynets, R. I. Sekelyk, I. V. Dziuryi, O. S. Holovenko

Aim: to determine the optimal tactic for surgical correction of aortic arch hypoplasia and ventricular septal defect (VSD) in infants based on the comparison of immediate and follow-up outcomes of one- and two-stage repair.

Materials and methods. Between 2011 to 2019, 138 patients under the age of one year underwent surgical repair of aortic arch hypoplasia with VSD in the leading Ukrainian cardiosurgical institutions – National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine and Center For Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.

Patients were divided into two groups: group I involved 66 (47.8 %) patients who underwent one-stage repair of aortic arch hypoplasia and VSD, group II included 72 (52.2 %) patients with two-stage repair, consisting of aortic arch reconstruction and pulmonary banding at the first stage, and correction of VSD at the second stage.

Results. The total hospital mortality was 3.6 % (n = 5). In group I, hospital mortality was 3.0 % (n = 2), in group II – 4.2 % (n = 3), but this difference is not statistically significant (P > 0.05). Follow-up was from 1 month to 11 years.

Mortality rate over follow-up period was 0 %. Aortic arch restenosis developed in 16 (11.6 %) patients: 6 (9.1 %) patients in group I and 10 (13.9 %) patients in group II. There was no statistically significant difference in restenosis development between two groups. Compression of the trachea and left main bronchus developed in two patients of group II (2.8 %). There were no residual VSDs which would need repeated repair.

Conclusions. Both one-stage and two-stage tactic for surgical treatment of aortic arch hypoplasia with VSD in infants is effective and safe showing good immediate and long-term follow-up results. The study indicates that one-stage correction is more acceptable in infants with hypoplasia of segment C or all aortic arch segments. Stage tactic can be used in hypoplasia of segments B and A.

Выбор тактики хирургического лечения гипоплазии дуги аорты в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки у младенцев

Я. П. Труба, В. В. Лазоришинец, Р. И. Секелик, И. В. Дзюрий, А. С. Головенко

Цель работы – определить оптимальную тактику хирургической коррекции гипоплазии дуги аорты и дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у младенцев на основе сравнения непосредственных и отдаленных результатов одно- и двухэтапного лечения.

Материалы и методы. С 2010 по 2019 г. в ведущих кардиохирургических учреждениях Украины: ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины» и ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины» – 138 пациентам в возрасте до одного года проведено хирургическое лечение гипоплазии дуги аорты в сочетании с ДМЖП. Пациентов разделили на две группы: I – 66 (47,8 %) больных, которым выполнили одноэтапную коррекцию ДМЖП и пластику дуги аорты; II – 72 (52,2 %) пациента с двухэтапным лечением, которым на первом этапе выполнили пластику дуги аорты и суживание легочной артерии, на втором этапе – закрытие ДМЖП.

Результаты. Общая госпитальная летальность составила 3,6 % ($n = 5$). В I группе госпитальная летальность составила 3,0 % ($n = 2$), во II группе – 4,2 % ($n = 3$), однако эта разница статистически недостоверна ($p > 0,05$). Период наблюдения составил от 1 месяца до 11 лет. Летальность в отдаленном периоде – 0 %. У 6 (9,1 %) пациентов I группы и у 10 (13,9 %) больных II группы в послеоперационном периоде развился рестеноз на дуге аорты, однако эта разница статистически недостоверна. У 2 пациентов II группы (2,8 %) обнаружена компрессия трахеи и левого главного бронха. Решунтов ДМЖП, которые требовали бы повторной пластики дефекта, не было.

Выводы. Как одноэтапная, так и двухэтапная тактика хирургического лечения гипоплазии дуги аорты в сочетании с ДМЖП эффективна и безопасна у младенцев с хорошими результатами в непосредственном и отдаленном периоде. При выборе тактики лечения необходимо учитывать степень и протяженность гипоплазии дуги аорты. Одноэтапная коррекция более приемлема у младенцев с гипоплазией сегмента С дуги аорты или всех сегментов дуги аорты. Этапная тактика может быть использована при гипоплазии сегментов В и А дуги аорты.

Ключевые слова: гипоплазия, дуга аорты, дефект межжелудочковой перегородки, младенцы.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 332-337

Оптимальна тактика хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти в поєднанні з дефектом міжшлуночкової перетинки (ДМШП) залишається суперечливою. Це доволі гетерогенна група пацієнтів, стан яких залежить від ступеня гіпоплазії дуги аорти, анатомічних варіантів ДМШП. У частини пацієнтів системна перфузія залежить від функціонування відкритої артеріальної протоки, і хірургічне лікування потрібне в ранньому неонатальному періоді [1].

Тактика хірургічного лікування такої поєднаної вади має два варіанти: одноетапна корекція дуги аорти та пластика дефекту міжшлуночкової перетинки із середньої стернотомії; етапний підхід, що передбачає пластику дуги аорти з бічного доступу (лівостороння бокова торакотомія) з можливим звуженням легеневої артерії на першому етапі, пластику ДМШП із дебандажем легеневої артерії – на другому [2]. На вибір того чи іншого методу впливає низка факторів: чи є ДМШП гемодинамічно значущим, що може призвести до вираженої серцевої недостатності, чи може ДМШП закритись спонтанно, чи наявна гіпоплазія проксимальної дуги аорти, чи є обструкція на субаортальному рівні.

У доступній фаховій літературі не виявили мультицентрові дослідження, що порівнювали б ці тактики лікування гіпоплазії дуги аорти з ДМШП, але низка провідних клінік використовують одноетапну корекцію як метод вибору [3–5].

Мета роботи

Визначити оптимальну тактику хірургічної корекції гіпоплазії дуги аорти та дефекту міжшлуночкової перегородки в немовлят на основі порівняння безпосередніх і віддалених результатів одно- та двохетапного лікування.

Матеріали і методи дослідження

З 2010 до 2019 р. у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» та ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» 138 пацієнтам віком до одного року виконали хірургічне лікування гіпоплазії дуги аорти з ДМШП. Поділили пацієнтів за статтю: хлопці – 76 (55,1 %), дівчата – 62 (44,9 %). Вік – від 0,03 до 9,1 місяця, маса тіла в середньому становила $3,7 \pm 1,2$ кг (від 1,9 кг до 8,7 кг). Пацієнтів поділили на дві групи: I – 66 (47,8 %) пацієнтів, яким виконали одноетапну корекцію ДМШП та пластику дуги аорти; II – 72 (52,2 %) особи з двохетапним лікуванням, яким на першому етапі виконали пластику дуги аорти та бандаж легеневої артерії, під час другого етапу – закриття ДМШП.

Дані наведено як $M \pm SD$, де M – середнє, а SD – середньоквадратичне відхилення. Порівняння груп здійснили за критерієм Стьюдента. Для аналізу виживаності (свободи від реоперацій) використали методи аналізу дожиття у програмі SPSS-26.

Для оцінювання анатомічних особливостей дуги аорти та ДМШП усім пацієнтам виконали ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження, котрого достатньо, щоб оцінити анатомію дуги аорти, визначити розміри, кількість та інші особливості ДМШП. Протягом роботи використовували сегментарний підхід до поділу дуги аорти. Перешийок аорти (сегмент А) – частина дуги аорти між артеріальною протокою та лівою підключичною артерією, дистальна дуга аорти (сегмент В) – частина дуги аорти між лівою підключичною та лівою загальною сонною артерією, проксимальна дуга аорти (сегмент С) – частина дуги аорти між лівою загальною сонною артерією та брахіоцефальним стовбуром. Визначаючи гіпоплазію дуги аорти, кори-

Таблиця 1. Розміри сегментів дуги аорти у групах порівняння

Показник	I група	II група	p
Сегмент А, Z-score	2,5 ± 0,8 (-5,5 ± 2,3)	2,2 ± 0,7 (-5,8 ± 1,7)	>0,05
Сегмент В, Z-score	3,7 ± 1,0 (-3,1 ± 1,4)	3,5 ± 0,8 (-3,4 ± 1,3)	>0,05
Сегмент С, Z-score	5,0 ± 1,4 (-2,7 ± 1,9)	4,7 ± 1,0 (-3,2 ± 1,5)	>0,05

стувалися показником відхилення від нормативних значень Z-score. Якщо значення Z-score менше ніж -2,0, то сегмент визначали як гіпоплазований.

Порівняння розмірів дуги аорти за сегментами у разі одно- та двоетапного лікування наведені в таблиці 1. За результатами оцінювання, групи дослідження зіставні за розмірами гіпоплазованих сегментів дуги аорти (різниця статистично невірогідна, $p > 0,05$). Найбільш гіпоплазованим у пацієнтів обох груп був сегмент А.

На доопераційному етапі в разі недостатньої системної перфузії застосовували простагландин. Це давало змогу втримувати артеріальну протоку відкритою та забезпечувало стабілізацію стану пацієнтів до часу оперативного втручання.

Пацієнтам першої групи одноетапну корекцію здійснили з серединного доступу, що дає змогу виконати мобілізацію всієї дуги аорти, брахіоцефального стовбура, лівої загальної сонної артерії, лівої підключичної артерії та артеріальної протоки. Висхідну аорту канюлювали армованою канюлею біля місця відходження брахіоцефального стовбура. Порожністі вени канюлювали роздільними Г-подібними канюлями. У 32 (48 %) осіб пластику дуги виконали без кардіоплегічної зупинки серця в умовах паралельної перфузії. Проксимально затискач накладали в межах сегмента С, за необхідності – і на частину висхідної аорти, зберігаючи в ній кровотік. Низхідну аорту перетискали нижче артеріальної протоки. У 34 (52 %) пацієнтів, коли гіпоплазія стосувалася сегмента С або була тубулярна гіпоплазія всієї дуги аорти, операції виконували зі штучним кровообігом (ШК), на зупиненому серці, використовуючи антеградну селективну перфузію мозку. Основний етап операції виконували в умовах помірної гіпотермії (24–26 °С). Використання гнучкої артеріальної канюлі дає змогу після початку ШК перевести її у брахіоцефальний стовбур і проводити перфузію мозку під час виконання пластики дуги аорти. Параметри штучного кровообігу змінювали, знижуючи продуктивність ШК до 40 % від розрахункової. Для захисту міокарда використовували холодний кристалоїдний кардіоплегічний розчин. Брахіоцефальний стовбур з аортальною канюлею, ліву сонну та ліву підключичну артерію затискали турнікетами для уникнення повітряної емболії судин мозку. Для адекватної пластики дуги аорти пересікали артеріальну протоку, максимально висікаючи патологічні дуктальні тканини. Аортотомію проводили вздовж малої кривизни дуги аорти. Реконструкцію дуги виконували за допомогою розширеного анастомозу типу «кінець у кінець» або «кінець у бік». У 8 пацієнтів першої групи виражена тубулярна гіпоплазія дуги не дала можливість виконати пластичну операцію власними тканинами дуги аорти. У таких випадках для формування нормативних розмірів дуги аорти використовували аутоперикардіальну

латку, зафіксовану в 0,6 % розчині глютаральдегіду. Після закінчення етапу пластики дуги аорти вживали заходи з профілактики повітряної емболії, потім артеріальну канюлю переводили в нову сформовану дугу аорти. Після відновлення продуктивності ШК до нормативної виконували пластику ДМШП. Залежно від анатомічних особливостей дефектів виконували шовну пластику або використовували синтетичну чи перикардіальну латку.

У пацієнтів другої групи на першому етапі виконували пластику дуги аорти та звуження легеневої артерії доступом через лівосторонню бокову торакотомію у третьому міжребер'ї. Проводили мобілізацію дуги аорти посегментарно, виділяли судини дуги аорти, частину низхідної аорти. Відкриту артеріальну протоку прошивали та відсікали. У зоні низхідної аорти відсікали декілька пар міжреберних артерій (від 1 до 4 пар). Пересікали аорту в зоні артеріальної протоки, видаляли дуктальні тканини. Розріз у зоні гіпоплазованих сегментів проводили вздовж малої кривизни дуги аорти. Пластику гіпоплазованої дуги аорти здійснювали, використовуючи власні тканини, шляхом накладання розширеного анастомозу за допомогою безперервного судинного шва. На другому етапі лікування виконували дебандаж і пластику легеневої артерії, пластику ДМШП.

Результати

Загальна госпітальна летальність становила 3,6 % ($n = 5$). У I групі госпітальна летальність дорівнювала 3,0 % ($n = 2$), у II групі – 4,2 % ($n = 3$), проте ця різниця статистично невірогідна ($p > 0,05$).

Один пацієнт першої групи госпіталізований у тяжкому стані. Після виведення пацієнта з кардіогенного шоку в той самий день здійснили оперативне втручання в умовах ШК. Одноетапно виконали пластичну операцію на дузі аорти та пластику ДМШП синтетичною латкою. Через 2 доби дитина померла від серцево-судинної недостатності, що прогресувала. Інший пацієнт першої групи помер від тотального набряку легень, вираженої гіпоксії внутрішніх органів унаслідок уродженої патології легень, що не була діагностована перед операцією.

У пацієнтів другої групи причини летальних наслідків: виражена серцева недостатність після першого етапу корекції в одного пацієнта, після другого етапу корекції – в іншого, тромбоз верхньої порожнистої вени та лівого вуха на тлі вогнищевої двобічної пневмонії – у третього пацієнта після першого етапу корекції.

Показники періопераційного періоду в пацієнтів першої та двох етапів у хворих другої групи наведені в таблиці 2.

Розглядаючи загальний процес хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти з ДМШП у пацієнтів двох груп та аналізуючи дані, що наведені в таблиці 2, зробили висновок: тривалість оперативного втручання у пацієнтів першої групи була меншою, ніж сумарний показник двох етапів операції пацієнтів у другій групі. Це стосується і часу перетискання аорти та перебування у ВРІТ. Але час штучного кровообігу більший у пацієнтів першої групи, адже в разі одноетапної корекції

Таблиця 2. Середні значення періопераційних показників

Показник, одиниці вимірювання	I група	II група	
		I етап	II етап
Тривалість операції, хв	246,7 ± 76,2	137,0 ± 44,6	222,7 ± 7,5
Час ШК, хв	111,3 ± 39,5	–	83,7 ± 41,0
Час перетискання аорти, хв	58,3 ± 36,0	24,3 ± 7,2	46,1 ± 20,0
Час селективної антеградної церебральної перфузії, хв	26,4 ± 11,4	–	–
Тривалість ШВЛ, год	63,9 ± 40,0	50,0 ± 22,4	10,9 ± 5,2
Перебування у ВРІТ, діб	6,1 ± 3,3	5,9 ± 1,9	3,0 ± 1,7

ШВА: штучна вентиляція легень; ВРІТ: відділення реанімації і інтенсивної терапії.

Таблиця 3. Ехокардіографічні дані в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах

Термін спостереження	Середні значення ЕхоКГ показників			
	Середній градієнт тиску на дузі аорти (мм рт. ст.)		ФВ лівого шлуночка (%)	
	I група	II група	I група	II група
Безпосередньо після операції	20,3 ± 17,0	17,6 ± 7,5	66,9 ± 6,5	68,0 ± 2,0
6 міс. після операції	17,8 ± 12,4	13,9 ± 6,0	66,0 ± 9,4	67,9 ± 6,0
3 роки після операції	14,4 ± 6,7	14,0 ± 4,0	68,0 ± 2,8	67,0 ± 1,6

Статистично невірогідна різниця ($p > 0,05$) показників двох груп.

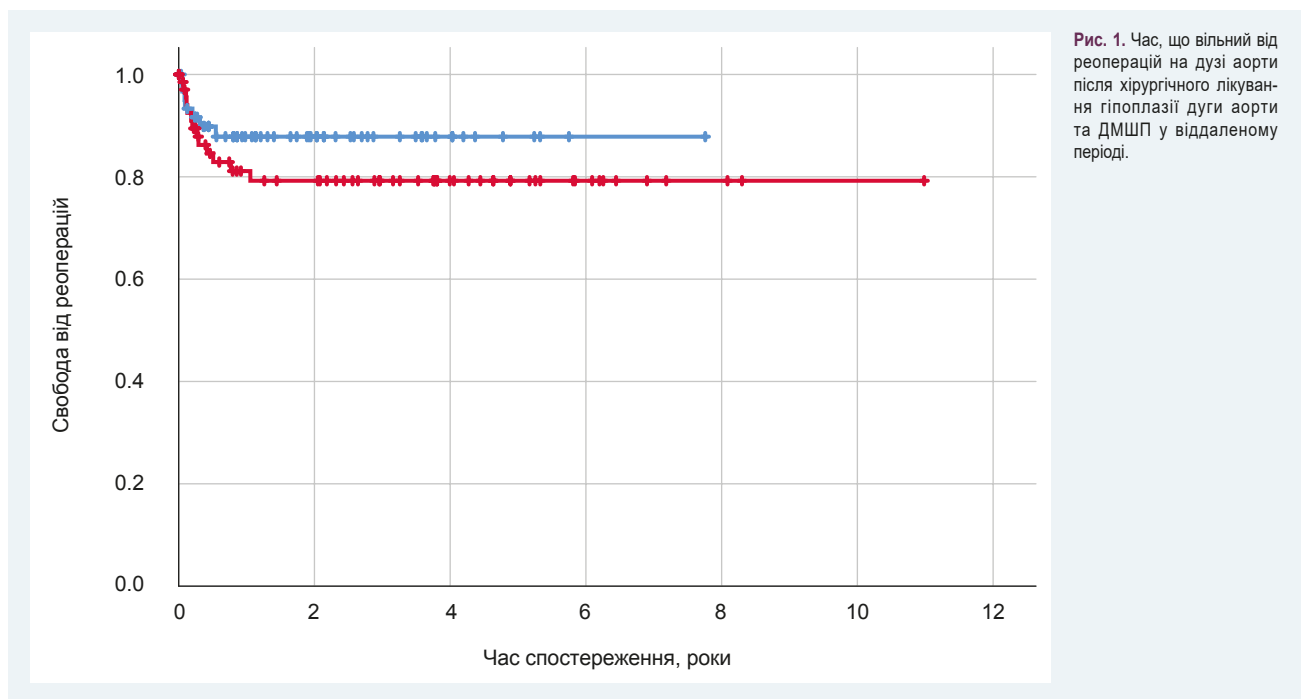


Рис. 1. Час, що вільний від реоперацій на дузі аорти після хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти та ДМШП у віддаленому періоді.

пластику дуги аорти та ДМШП виконують в умовах ШК, а перший етап у пацієнтів другої групи виконували без застосування штучного кровообігу. Тривалість ШВЛ у першій групі вірогідно не відрізнялася від сумарного показника двох етапів у пацієнтів другої групи.

Протягом першої доби після операції всім пацієнтам виконували ЕхоКГ. Виявили вірогідне зниження градієнта тиску в місці пластики дуги аорти, підвищення фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка в пацієнтів обох груп дослідження. Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів на різних етапах лікування наведені в таблиці 3.

Період віддаленого спостереження становив від 1 місяця до 11 років. Летальність протягом віддаленого періоду – 0 %. Щодо повторних втручань на дузі аорти

слід зазначити, що в 6 (9,1 %) пацієнтів I групи в післяопераційному періоді розвинулося повторне звуження в ділянці реконструкції дуги аорти. У трьох пацієнтів виконали балонну дилатацію рестенозу через 1, 2 і 4 місяці після первинного втручання відповідно. В одного пацієнта через місяць після корекції виник рестеноз на дузі аорти. Спочатку виконали балонну дилатацію звуження, проте ще через місяць виконали повторну реконструкцію дуги аорти з бокової торакотомії. Іншим двом пацієнтам через 6 і 7 місяців після первинного втручання відразу здійснили повторне хірургічне втручання в умовах штучного кровообігу, виконавши розширення звуженої ділянки латкою з аутоперикарда.

У II групі рестеноз на дузі аорти розвинувся у 13 (18,1 %) пацієнтів. У 9 хворих виконали ендоваску-

лярну балонну дилатацію рестенозу в період від 1,0 до 4,5 місяця після первинного втручання. Трьом пацієнтам виконали повторну пластику дуги аорти в умовах ШК. Усі пацієнти II групи, яким виконували повторні втручання на дузі аорти, початково мали гіпоплазію проксимальної дуги аорти, що свідчить про неефективність корекції дуги аорти з бокового доступу.

Інші пацієнти мали задовільний результат у віддаленому періоді, за даними ЕхоКГ-обстеження (таблиця 3). Ретельну увагу приділяли питанню щодо аневризмоутворення, особливо в пацієнтів, у яких для розширення дуги аорти використовували аутоперикардальну латку. Випадки аневризмоутворення на місці реконструкції дуги аорти не зафіксували. У двох пацієнтів II групи (2,8 %) виявили компресію трахеї та лівого головного бронха. Обом пацієнтам виконали аортопексію. Решунтувань ДМШП, які потребували б повторної пластики дефектів, не було. Ускладнення з боку центральної нервової системи у віддаленому періоді спостереження не зафіксували. Термін без повторних втручань на дузі аорти у віддаленому післяопераційному періоді наведений на рис. 1.

За аналізом кривих Kaplan–Meier, кумулятивна частка пацієнтів без повторних оперативних втручань через 1 рік і наступні 7 років не змінювалася та становила 87,8 % для групи з одноетапним лікуванням (синя крива) і 79,2 % для групи з двоетапним хірургічним втручанням (червона крива). Різниця цих показників (8,6 %) статистично невірогідна (тест Mantel–Cox, $p = 0,266$).

Обговорення

Вибір тактики лікування гіпоплазії дуги аорти з супутніми іншими вродженими вадами серця, як-от ДМШП, залишається дискусійним. На рішення впливають багато факторів, однак саме стан дуги аорти часто відіграє вирішальну роль під час вибору тактики. У разі вираженої гіпоплазії дуги аорти пацієнти часто перебувають у важкому стані, що схожий на стан при повному перериванні дуги аорти. У таких випадках використання простагландину для зберігання артеріальної протоки відкритою дає можливість стабілізувати немовля для оперативного втручання.

Виконання одноетапної корекції гіпоплазії дуги аорти та супутніх вроджених вад серця стало набагато безпечнішим після впровадження у практику селективної антеградної перфузії головного мозку [6]. Результати робіт за останні роки показують можливість успішного виконання одноетапної корекції гіпоплазії дуги аорти та ДМШП навіть попри малий гестаційний вік і малу вагу новонароджених [7]. Крім того, одне оперативне втручання зменшує фізичну та психологічну травму.

За нашим досвідом, одноетапне хірургічне лікування через серединну стернотомію в умовах ШК можна застосовувати у разі гіпоплазії як окремих сегментів, так і всієї дуги аорти з супутнім ДМШП. Із серединного доступу можна виконати оперативне втручання з пластикою всієї дуги аорти без ризику компресії трахеї та головних бронхів.

У більшості пацієнтів груп дослідження для реконструкції дуги аорти використовували тканини дуги аорти. Але при тубулярній гіпоплазії всіх сегментів дуги, коли дотягування низхідної аорти до висхідної пов'язано з великим натягом у місці анастомозу, а також із вірогідністю тиску на трахею та лівий бронх, доцільно використовувати аутоперикард, що дає можливість уникнути подібних ускладнень.

Щодо двоетапного лікування, то ще десятиліття тому у звітах «Congenital Heart Surgery Society» відзначено: цей підхід безпечніший для виконання й у безпосередньому, й у віддаленому періоді. Етапне лікування дає можливість не виконувати складну операцію та уникнути штучного кровообігу в періоді новонародженості.

Відомості фахової літератури свідчать про можливість самостійного закриття невеликих м'язових ДМШП після першого етапу лікування [8]. Але наголошують, що нерідко після першого етапу корекції прогресують явища серцевої недостатності, і пацієнту необхідно виконувати другий етап уже під час першої госпіталізації, суттєво подовжуючи період перебування в лікарні та збільшуючи вартість лікування.

Проблемою віддаленого періоду після хірургічного втручання на дузі аорти є повторні операції через повторне звуження в місці пластики дуги аорти. Рестенози виникають незалежно від тканин, що використані для пластики, чи обраної хірургічної тактики [9]. Рестенози в пацієнтів груп дослідження найчастіше виникали протягом першого року після оперативного втручання. Причини виникнення повторного звуження пов'язані з розростанням недостатньо видалених патологічних тканин у ділянці артеріальної протоки, а також з неефективним виконанням пластики проксимальної дуги аорти через боковий доступ.

Висновки

1. Як одноетапна, так і двоетапна тактика хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти з ДМШП у немовлят є ефективною та безпечною з хорошими результатами в безпосередньому та віддаленому періодах.
2. Обираючи тактику лікування, необхідно враховувати ступінь і протяжність гіпоплазії дуги аорти.
3. Одноетапна корекція більш прийнятна у немовлят із гіпоплазією сегмента С дуги аорти або всіх сегментів дуги аорти. Етапна тактика може бути використана у разі гіпоплазії сегментів В і А дуги аорти.

Фінансування

Дослідження виконали в рамках НДР ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України»: «Організувати систему надання екстреної та невідкладної кардіохірургічної допомоги пацієнтам із критичними вродженими вадами серця», № держреєстрації 0118U001089.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2020

Відомості про авторів:

Труба Я. П., канд. мед. наук, зав. відділу хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5214-408X](https://orcid.org/0000-0001-5214-408X)

Лазоришинець В. В., д-р мед. наук, академік НАМН України, професор, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1748-561X](https://orcid.org/0000-0002-1748-561X)

Секелик Р. І., канд. мед. наук, лікар-кардіохірург, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ.

Дзюрий І. В., лікар-кардіохірург відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1073-7060](https://orcid.org/0000-0002-1073-7060)

Головенко О. С., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6002-3325](https://orcid.org/0000-0001-6002-3325)

Information about authors:

Truba Ya. P., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Congenital Heart Disease, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Lazoryshynets V. V., MD, PhD, Director of the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Sekelyk R. I., MD, PhD, Cardiac surgeon, Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Kyiv, Ukraine.

Dziuriy I. V., MD, Cardiac surgeon of the Department of Congenital Heart Disease, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Holovenko O. S., MD, PhD, Senior Research Scientist of the Department of Congenital Heart Disease, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Труба Я. П., канд. мед. наук, зав. отделом хирургического лечения врожденных пороков сердца у новорожденных и детей младшего возраста, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Лазоришинец В. В., д-р мед. наук, академик НАМН Украины, профессор, директор ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Секелик Р. И., канд. мед. наук, врач-кардиохирург, ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев.

Дзюрий И. В., врач-кардиохирург отделения хирургического лечения врожденных пороков сердца у новорожденных и детей младшего возраста, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Головенко А. С., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения врожденных пороков сердца у новорожденных и детей младшего возраста, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

[1] Arch Augmentation via Median Sternotomy for Coarctation of Aorta With Proximal Arch Hypoplasia / W. H. Gray, W. J. Wells, V. A. Starnes, S. R. Kumar. *The Annals of thoracic surgery*. 2018. Vol. 106, Iss. 4. P. 1214-1219. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.025>

- [2] Management of an associated ventricular septal defect at the time of coarctation repair / M. D. Plunkett, B. A. Harvey, L. K. Kochilas et al. *The Annals of thoracic surgery*. 2014. Vol. 98, Iss. 4. P. 1412-1418. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.076>
- [3] Single-Stage Repair of Coarctation of the Aorta and Ventricular Septal Defect: A Comparison of Surgical Strategies and Resource Utilization / C. Callahan, D. Saudek, A. Shillingford et al. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2017. Vol. 8, Iss. 5. P. 559-563. <https://doi.org/10.1177/2150135117727256>
- [4] Off-pump midline repair of coarctation of aorta when associated with intracardiac defects: an alternate approach for single-stage correction / N. Dutta, R. Ghosh, N. Awasthy et al. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2016. Vol. 50, Iss. 6. P. 1089-1095. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw260>
- [5] Diagnosis and Surgical Repair for Coarctation of the Aorta With Intracardiac Defects: A Single Center Experience Based on 93 Infants / Y. Wu, J. Li, C. Wu et al. *Frontiers in pediatrics*. 2020. Vol. 8. P. 49. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00049>
- [6] Outcomes after aortic arch reconstruction for infants: deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermia with selective antegrade cerebral perfusion / I. A. Kornilov, Y. S. Sinelnikov, I. A. Soinov et al. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2015. Vol. 48, Iss. 3. P. e45-e50. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv235>
- [7] Axelrod D. M., Chock V. Y., Reddy V. M. Management of the Preterm Infant with Congenital Heart Disease. *Clinics in perinatology*. 2016. Vol. 43, Iss. 1. P. 157-171. <https://doi.org/10.1016/j.cip.2015.11.011>
- [8] Gaynor J. W. Management strategies for infants with coarctation and an associated ventricular septal defect. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003. Vol. 125, Iss. 3. P. S87-S89. <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.238>
- [9] De León, L. E., McKenzie, E. D. Aortic Arch Advancement and Ascending Sliding Arch Aortoplasty for Repair of Complex Primary and Recurrent Aortic Arch Obstruction. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual*. 2017. Vol. 20. P. 63-66. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2016.09.007>

References

- [1] Gray, W. H., Wells, W. J., Starnes, V. A., & Kumar, S. R. (2018). Arch Augmentation via Median Sternotomy for Coarctation of Aorta With Proximal Arch Hypoplasia. *The Annals of thoracic surgery*, 106(4), 1214-1219. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.025>
- [2] Plunkett, M. D., Harvey, B. A., Kochilas, L. K., Menk, J. S., & St Louis, J. D. (2014). Management of an associated ventricular septal defect at the time of coarctation repair. *The Annals of thoracic surgery*, 98(4), 1412-1418. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.076>
- [3] Callahan, C., Saudek, D., Shillingford, A., Creighton, S., Hill, G., Johnson, W., Tweddell, J. S., Mitchell, M. E., & Woods, R. K. (2017). Single-Stage Repair of Coarctation of the Aorta and Ventricular Septal Defect: A Comparison of Surgical Strategies and Resource Utilization. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*, 8(5), 559-563. <https://doi.org/10.1177/2150135117727256>
- [4] Dutta, N., Ghosh, R., Awasthy, N., Girotra, S., Radhakrishnan, S., Shrivastava, S., Iyer, P. U., & Iyer, K. S. (2016). Off-pump midline repair of coarctation of aorta when associated with intracardiac defects: an alternate approach for single-stage correction. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 50(6), 1089-1095. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw260>
- [5] Wu, Y., Li, J., Wu, C., Zhu, J., He, L., Feng, C., Yang, Y., & Jin, X. (2020). Diagnosis and Surgical Repair for Coarctation of the Aorta with Intracardiac Defects: A Single Center Experience Based on 93 Infants. *Frontiers in pediatrics*, 8, 49. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00049>
- [6] Kornilov, I. A., Sinelnikov, Y. S., Soinov, I. A., Ponomarev, D. N., Kshannovskaya, M. S., Krivoschapina, A. A., Gorbatykh, A. V., & Omelchenko, A. Y. (2015). Outcomes after aortic arch reconstruction for infants: deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermia with selective antegrade cerebral perfusion. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 48(3), e45-e50. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv235>
- [7] Axelrod, D. M., Chock, V. Y., & Reddy, V. M. (2016). Management of the Preterm Infant with Congenital Heart Disease. *Clinics in perinatology*, 43(1), 157-171. <https://doi.org/10.1016/j.cip.2015.11.011>
- [8] Gaynor, J. W. (2003). Management strategies for infants with coarctation and an associated ventricular septal defect. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(3), S87-S89. <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.238>
- [9] De León, L. E., & McKenzie, E. D. (2017). Aortic Arch Advancement and Ascending Sliding Arch Aortoplasty for Repair of Complex Primary and Recurrent Aortic Arch Obstruction. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual*, 20, 63-66. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2016.09.007>

Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

О. Ю. Клевакіна  *A,B,C,D, І. О. Анікін  E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
неінвазивна
вентиляція легень,
гіпоксично-
ішемічна
енцефалопатія,
новонароджений.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 338-343

*E-mail:
elenaklevakina29@gmail.com

Пошук і використання альтернативних стратегій дихальної підтримки перспективний для поліпшення безпосередніх і віддалених результатів виходжування новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ).

Мета роботи – дослідження ефективності та безпеки застосування ранньої екстубації з наступною неінвазивною вентиляцією легень у доношених новонароджених із важкою та помірною гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне, рандомізоване дослідження, в яке залучили 60 доношених немовлят. Усі пацієнти перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» з приводу ГІЕ II та III ступеня за шкалою Sarnat і наявністю дихальних розладів і потребою у штучній вентиляції легень (ШВЛ). В основну групу включили 30 (50 %) пацієнтів, яким через 72 години після народження виконали ранню екстубацію трахеї та перевели на неінвазивну назальну вентиляцію легень із переміжним позитивним тиском (NIPPV). Група порівняння – 30 (50 %) новонароджених, яким виконана традиційна ШВЛ у режимі P-SIMV через інтубаційну трубку до відновлення рівня свідомості, відсутності судом і встановлення регулярного патерну самостійного дихання.

Результати. Під час неінвазивної ШВЛ у режимі NIPPV використали параметри, що відповідали параметрам стандартної ендотрахеальної вентиляції. Рівень SpO_2 через добу після застосування режиму NIPPV вірогідно не змінився ($p = 0,0765$) порівняно з дітьми на традиційній ШВЛ. Вірогідно скоротилася тривалість респіраторної підтримки у хворих, які переведені в NIPPV ($p = 0,0004$), тривалість перебування на ліжках відділення інтенсивної терапії ($p = 0,0002$) та у стаціонарі загалом ($p < 0,0001$). Знизилася загальна кількість легневих ускладнень в основній групі ($p = 0,0487$).

Висновки. Рання екстубація трахеї з наступною неінвазивною ШВЛ може бути безпечно та ефективно використана на практиці для забезпечення дихальної підтримки новонароджених із ГІЕ. Методика, яку запропонували, вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень, асоційованих із ШВЛ ($p = 0,0375$), скорочуючи у такий спосіб перебування дітей на госпітальних ліжках ($p < 0,0001$).

Key words:
noninvasive
lung ventilation,
hypoxic-ischemic
encephalopathy,
newborn.

Pathologia
2020; 17 (3), 338-343

Use of early non-invasive artificial ventilation in full term newborns with moderate and severe hypoxic ischemic encephalopathy

O. Yu. Klievakina, I. O. Anikin

The search for and use of alternative respiratory support strategies is promising to improve both close and distant nursing outcomes for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE).

Aim. To study the efficacy and safety of early extubation followed by non-invasive lung ventilation in premature infants with severe and moderate hypoxic ischemic encephalopathy.

Materials and methods. A prospective, cohortal, randomized study was conducted, which included 60 full term babies. All patients were treated at the intensive care unit for newborns of the Regional Children's Clinical Hospital in Zaporizhzhia with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) of II and III degree on the Sarnat scale and the presence of respiratory disorders and need for artificial lung ventilation (ALV). The main group included 30 (50 %) patients who in 72 hours after birth were undergoing early tracheal extubation and were transferred to noninvasive nasal lung ventilation with intermittent positive pressure (NIPPV). The comparison group was 30 (50 %) newborns who had a traditional P-SIMV artificial lung ventilation through an intubation tube until they regained consciousness, had no convulsions and had established a regular pattern of independent breathing.

Results. When non-invasive NIPPV ALV was performed, the parameters that corresponded to the parameters of standard endotracheal ventilation were used, while the SpO_2 level per day after the NIPPV mode was not significantly changed ($P = 0.0765$) in comparison with the traditional ALV. Respiratory support duration in patients transferred to NIPPV ($P = 0.0004$), duration of stay in beds of the intensive care unit ($P = 0.0002$) and in the in-patient department in general was significantly reduced ($P < 0.0001$). The total number of pulmonary complications in the main group decreased ($P = 0.0487$).

Conclusions. Early tracheal extubation with subsequent non-invasive ALV can be safely and effectively used in practice to provide respiratory support to newborn infants with HIE. The proposed technique significantly affects the reduction of the total number of complications associated with ALV ($P = 0.0375$), which in turn reduces the stay of children on hospital beds ($P < 0.0001$).

Использование ранней неинвазивной искусственной вентиляции легких у новорожденных с умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией

Е. Ю. Клевакина, И. А. Аникин

Поиск и использование альтернативных стратегий дыхательной поддержки перспективен для улучшения близких и отдаленных результатов выхаживания новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ).

Цель работы – исследование эффективности и безопасности применения ранней экстубации с последующей неинвазивной вентиляцией легких у доношенных новорожденных с тяжелой и умеренной гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное, рандомизированное исследование, в которое включили 60 доношенных младенцев. Все пациенты находились на лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных КНП «Запорожская областная детская клиническая больница» по поводу ГИЭ II и III степени по шкале Sarnat и наличием дыхательных расстройств и потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В основную группу вошли 30 (50 %) пациентов, которым через 72 часа после рождения выполнили раннюю экстубацию трахеи и перевели на неинвазивную назальную вентиляцию легких с перемежающимся положительным давлением (NIPPV). Группа сравнения – 30 (50 %) новорожденных, которым проведена традиционная ИВЛ в режиме P-SIMV через интубационную трубку до восстановления уровня сознания, отсутствия судорог и установления регулярного паттерна самостоятельного дыхания.

Результаты. При проведении неинвазивной ИВЛ в режиме NIPPV использованы параметры, которые соответствовали параметрам стандартной эндотрахеальной вентиляции. Уровень SpO₂ через сутки после применения режима NIPPV достоверно не изменился ($p = 0,0765$) по сравнению с детьми на традиционной ИВЛ. Достоверно сократилась продолжительность респираторной поддержки у больных, переведенных на NIPPV ($p = 0,0004$), длительность пребывания на койках отделения интенсивной терапии ($p = 0,0002$) и в стационаре в целом ($p < 0,0001$). Снизилось общее количество легочных осложнений в основной группе ($p = 0,0487$).

Выводы. Ранняя экстубация трахеи с последующей неинвазивной ИВЛ может быть безопасно и эффективно использована в практике для обеспечения дыхательной поддержки новорожденных с ГИЭ. Предложенная методика достоверно влияет на снижение общего количества осложнений, ассоциированных с ИВЛ ($p = 0,0375$), что, в свою очередь, сокращает пребывание детей на госпитальных койках ($p < 0,0001$).

Ключевые слова:
неинвазивная вентиляция легких, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, новорожденный.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 338-343

Лікування новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) – актуальна й невирішена проблема у практиці неонатальної інтенсивної терапії України та світу [1–3].

ГІЕ щорічно призводить до 840 000 смертей новонароджених і є причиною розвитку важкого неврологічного дефіциту з тривалим перебігом хвороби й інвалідизацією [4,5].

Майже 50–70 % дітей із ГІЕ, які не мають уражень легеневої тканини, потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ), що є одним із найважливіших первинних терапевтичних заходів для забезпечення успішного лікування цієї патології [6–8]. Стратегія лікувальної гіпотермії – один із найголовніших сучасних методів терапії малюків із ГІЕ, що потребують респираторної підтримки в середньому протягом 3–5 днів [9–11].

Однак у низці досліджень наведено суперечливі дані про негативний вплив різних параметрів і режимів ШВЛ на серцевий викид, мозковий кровотік і, як наслідок, на перебіг ГІЕ [12–14].

Пошук і використання альтернативних стратегій дихальної підтримки перспективний для поліпшення безпосередніх і віддалених результатів виходжування таких пацієнтів.

Мета роботи

Дослідження ефективності та безпеки застосування ранньої екстубації з наступною неінвазивною вентиляцією легень у доношених новонароджених із важкою та помірною гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Матеріали і методи дослідження

За період із вересня 2017 до травня 2020 р. виконали проспективне, когортне, рандомізоване дослідження, в яке залучили 60 немовлят, народжених у терміні від 38 до 42 тижнів гестації. Всі пацієнти перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» з приводу ГІЕ II та III ступеня за шкалою Sarnat (в модифікації A. Hill, J. J. Volpe, 1994) і наявністю дихальних розладів і потребували ШВЛ.

Новонароджених транспортували у КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» з пологових будинків і госпіталів другого рівня надання допомоги в термін до 3 діб після народження. Середній вік постнатального життя пацієнтів на момент початку дослідження в основній групі становив 15,0 (9,0; 28,0) години, у групі порівняння – 10,5 (5,0; 32,0) години, $U = 360,50$; $p = 0,2619$.

Критерії залучення в дослідження: доношені новонароджені в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, оцінка за шкалою Sarnat – II–III ступінь, вік ≤ 72 год від народження. Критерії виключення: діти з проявами затримки внутрішньоутробного розвитку, проявами інфекційного процесу, вадами розвитку, з терміном гестації менше ніж 37 тижнів, рання неонатальна смерть дитини.

Новонароджені отримували догляд та інтенсивну терапію згідно з наказом МОЗ України № 225 від 28.03.2014 р., що передбачала раннє використання тотальної лікувальної гіпотермії за показаннями.

Для оцінювання ступеня тяжкості ГІЕ під час надходження використовували шкалу Sarnat у модифікації A. Hill, J. J. Volpe (1994 р.). Динамічне спостереження неврологічного статусу в новонароджених здійснили за модифікованою шкалою ступеня тяжкості ГІЕ за Thompson (1997 р.).

Для діагностики уражень легень усім новонародженим виконували рентгенографію органів грудної клітки під час надходження у відділення та через кожні 5 днів від початку терапії.

Дослідження мало 4 етапи: 1 – на час надходження до відділення; 2 – через 72 год від народження; 3 – на 4 добу від народження; 4 – через добу після переведення дитини на самостійне дихання.

Для вивчення особливостей впливу різних видів ШВЛ на стан малюків усіх хворих поділили на 2 групи за допомогою таблиці випадкових чисел, яку згенеровано у програмі Statistica.

На початку лікування та протягом перших 72 годин від народження дітям обох груп проводили інвазивну допоміжну тригвану за потоком вентиляцію легень із контролем тиску в дихальних шляхах (P-SIMV).

В основну групу ввійшли 30 (50 %) пацієнтів, яким через 72 год після народження виконали ранню екстубацію трахеї та перевели на неінвазивну назальну вентиляцію легень із переміжним позитивним тиском (NIPPV) апаратами Avea (CareFusion®, Viasys Healthcare, США) та SLE 6000 (SLE®, Велика Британія) за допомогою силіконових довгих назофарингеальних канюль (VYGON®, ЕС), якщо під час їхнього встановлення виникали технічні труднощі, що пов'язані з вузькістю носових ходів, то встановлювали короткі кисневі носові канюлі (Neotech RAM Cannula®, США). Група порівняння – 30 (50,0 %) новонароджених, яким проведена ШВЛ у режимі P-SIMV через інтубаційну трубку до відновлення рівня свідомості, відсутності судом і встановлення регулярного патерну самостійного дихання. Дітей обох груп дослідження переводили на самостійне дихання, використовуючи дитячий кисневий намет або кисневі носові канюлі.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (№ ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404).

У тексті й таблицях дані наведені як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки, $Me (Q1; Q3)$ (медіана вибірки із зазначенням верхнього (75 %) та нижнього (25 %) квантилів) – при розподілі, що відрізнявся від нормального.

Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин використовували непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна-Вітні (U) для непов'язаних груп і критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп. Рівень $p < 0,05$ визначили як вірогідний у всіх тестах. Оцінювання відносного ризику (RR) із визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ) здійснили за допомогою таблиць спряження та за відомими формулами.

Результати

Основна та група порівняння статистично не відрізнялися за терміном гестації, масою тіла та віком немовлят під час надходження у стаціонар.

Не визначили суттєву різницю між групами за статтю пацієнтів: кількість хлопців в основній і групі порівняння – 23 (76,7 %) та 16 (53,3 %) відповідно, дівчат – 7 (23,3 %) і 14 (46,7 %) відповідно, $U = 338,00$; $p = 0,1434$.

Малюки репрезентативні за способом розродження матерів: в основній групі шляхом вагінальних пологів народжені 20 (66,7 %) немовлят, шляхом кесаревого розтину – 10 (33,3 %); у групі порівняння – 17 (56,7 %) і 13 (43,3 %) відповідно, $U = 366,50$; $p = 0,3025$.

Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині в основній групі становила 7 (3; 7) балів, у групі порівняння – 7 (5; 7) балів, $U = 382,50$; $p = 0,4305$. На п'ятій хвилині – 7 (5,75; 9,00) та 7 (5; 7) балів відповідно, $U = 335,50$; $p = 0,1334$ (табл. 1).

Не встановили вірогідну різницю між групами за стадією ГІЕ, яку визначали за шкалою Sarnat. В основній групі та групі порівняння вона становила 2,0 (2,0; 2,0) та 2,0 (2,0; 3,0) відповідно; $U = 335,50$; $p = 0,1334$. Хоча за шкалою Томпсон в обох групах виявили статистично вірогідну різницю на першу добу життя, загальна оцінка відповідає помірній ГІЕ в усіх дітей. Показники для основної групи становили 12,0 (12,0; 14,0), для групи контролю – 14,0 (13,0; 16,0), $U = 256,00$; $p = 0,0068$.

Кількість лікувальних гіпотермій, що виконані за показаннями, у групах значущо не відрізнялась – 6 (20,00 %) в основній та 11 (36,67 %) у групі порівняння, $U = 351,00$; $p = 0,2055$. Кількість меконіальних аспірацій у групах не мала суттєвої різниці – 3 (10,00 %) в основній і 5 (16,67 %) у групі порівняння, $U = 420,00$; $p = 0,6627$.

Відзначимо, що малюки основної групи (60 %) та групи порівняння (70 %) на першу добу потребували введення симпатотоніків у дозах 5,0 (5,0; 10,0) мкг/кг/хв і 5,0 (5,0; 7,5) мкг/кг/хв відповідно, $U = 98,00$; $p = 0,7836$. Застосування дофаміну забезпечувало підтримку нормального середнього артеріального тиску в межах вікових референтних значень – 54,00 (50,57; 67,00) та 56,67 (49,67; 69,00) у першій і другій групах відповідно, $U = 346,50$; $p = 0,1821$. На третю добу лікування дофамін в обох групах не застосовували внаслідок стабілізації гемодинаміки. Показники середнього артеріального тиску залишалися стабільними протягом лікування.

Під час аналізу основних параметрів ШВЛ, яку проводили в перші 72 год від народження, не виявили значущої різниці між групами дослідження. Так, частота дихання (ЧД) за 1 хв в основній групі становила 30,0 (26,5; 35,0), у групі порівняння – 35,0 (30,0; 35,0), $U = 394,50$; $p = 0,5442$. Не визначили відмінності за показниками тиску вдиху (PIP) – 18,0 (17,0; 18,0) см вод. ст. проти 18,0 (17,0; 18,0) см вод. ст. відповідно, $U = 398,50$; $p = 0,5852$. Рівень ПТКВ (PEEP) в основній і групі порівняння становив 5,0 (5,0; 5,0) см вод. ст., $U = 397,5$; $p = 0,5748$.

Не встановили також різниці за показниками фракції кисню (FiO_2): в основній групі – 30,0 (25,0;

30,0) %, у групі порівняння – 30,0 (25,0; 35,0) %, $U = 338,50$; $p = 0,1455$.

Під час неінвазивної ШВЛ (нШВЛ) у режимі NIPPV використали параметри, що відповідали параметрам стандартної ендотрахеальної вентиляції. Досягнення та підтримку адекватного насичення крові киснем (SpO_2) у хворих, які перебували на NIPPV, забезпечували, не використовуючи вищі параметри респіраторної підтримки.

Аналізуючи показники сатурації капілярної крові, визначили, що протягом усього періоду дослідження вони були в межах норми (табл. 2). Рівень SpO_2 основної групи через добу після застосування режиму NIPPV вірогідно не змінився та становив 99,0 (97,0; 100,0) % на 3 добу лікування та 98,0 (97,0; 99,0) % на 4 добу, $U = 88,00$; $p = 0,0765$. Показник SpO_2 основної групи впродовж первинної респіраторної підтримки становив 99,0 (97,0; 100,0) %, у групі порівняння – 98,0 (97,0; 99,0) %, $U = 369,00$; $p = 0,9931$.

Після екстубації та переведення новонароджених на нШВЛ сатурація в основній групі становила 98,0 (97,0; 99,0) %, у групі порівняння – 97,0 (95,0; 100,0) %, $U = 411,50$; $p = 0,3487$. Ці результати вказують на відсутність гіпоксемії в малюків обох груп протягом лікування. Стабільність респіраторного статусу підтверджують результати аналізу газів капілярної крові та КЛС. Відзначимо, що на першу добу надання допомоги малюки основної групи мали субкомпенсовану дихальну недостатність. Про це свідчать дані газів капілярної крові та вірогідно нижчий індекс оксигенації. Це пояснюється можливою транзиторною легеневою гіпертензією новонароджених, яка посилювалась впливом гіпоксії під час пологів. На четверту добу життя, після екстубації, новонароджені на неінвазивній вентиляції мали задовільні показники, що не відрізнялися від показників дітей групи порівняння (табл. 2).

На п'яту добу життя в малюків обох груп спостерігали відновлення неврологічного статусу, рівня свідомості, який в обох групах оцінено як летаргія. Динамічне оцінювання за шкалою Томпсон показало зменшення загальної кількості балів до 5,0 (4,0; 6,0) в основній та до 7,0 (5,0; 8,0) у групі дітей на пролонгованій інкубації, що мало статистичну різницю, $U = 183,50$; $p = 0,0001$. Хоча медіана оцінки неврологічного статусу за Томпсон відрізнялась та виявилась кращою в дітей групи неінвазивної вентиляції, не пов'язуємо результат саме з методикою, яку запропонували.

Результати вказують на безпеку та ефективність використання неінвазивної підтримки саме у групі малюків із ГЕ.

Для оцінювання можливих ускладнень, що асоційовані з ШВЛ, вивчали дані рентгенограм грудної клітки дітей. За результатами на п'яту добу життя в новонароджених обох груп виявили зміни легеневої тканини та дихальних шляхів, які визначили як ускладнення ШВЛ.

У групі, яка переведена на неінвазивну вентиляцію легень, пневмонія виявлена у 2 (6,67 %) хворих, у групі на традиційній ШВЛ – у 6 (20,00 %); прикореневу інфільтрацію діагностували у групі з NIPPV у 3 (10,00 %)

Таблиця 1. Аналіз основних характеристик основної та групи порівняння

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Термін гестації, тижні	39,38 ± 1,52	38,93 ± 1,34	0,1114
Маса тіла, кг	3,60 ± 0,61	3,38 ± 0,53	0,2110
Вік немовлят під час надходження у стаціонар, години	15,00 (9,00; 28,00)	10,50 (5,00; 32,00)	0,2619
Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині, бали	7,00 (3,00; 7,00)	6,00 (3,00; 7,00)	0,4305
Оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині, бали	7,00 (5,75; 9,00)	7,00 (5,00; 7,00)	0,1334
Ступінь тяжкості ГЕ за шкалою Sarnat, бали	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	0,1334
Лікувальна гіпотермія, n (%)	6 (20,00%)	11 (36,67)	0,2055
Хлопці, n (%)	23 (76,70 %)	16 (53,30 %)	0,1434
Дівчата, n (%)	7 (23,30 %)	14 (46,70 %)	
Вагінальні пологи, n (%)	20 (66,70 %)	17 (56,70 %)	0,3025
Кесарів розтин, n (%)	10 (33,30 %)	13 (43,30 %)	
Меконіальна аспірація, n (%)	3 (10,00 %)	5 (16,67 %)	0,4026

Таблиця 2. Порівняння параметрів респіраторної підтримки насичення крові киснем в основній і групі порівняння

Параметри ШВЛ, одиниці вимірювання	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Первинна дихальна підтримка (до 72 годин)			
ЧД, рухів за 1 хв	30,0 (26,5; 35,0)	35,0 (30,0; 35,0)	0,5442
PIР, см вод. ст.	18,0 (17,0; 18,0)	18,0 (17,0; 18,0)	0,5852
PEEP, см вод. ст.	5,0 (5,0; 5,0)	5,0 (5,0; 5,0)	0,5748
FiO ₂	0,30 (0,25; 0,30)	0,30 (0,25; 0,35)	0,1455
SpO ₂ , %	99,0 (97,0; 100,0)	98,0 (97,0; 99,0)	0,9931
PO ₂ , мм рт. ст.	53,1 (49,3; 58,8)	62,75 (59,4; 76,9)	0,0004
PCO ₂ , мм рт. ст.	45,95 (41,30; 53,60)	39,8 (31,6; 44,9)	0,0023
РН	7,31 (7,23; 7,36)	7,35 (7,31; 7,38)	0,0340
Індекс оксигенації	131,13 (117,71; 154,44)	229,97 (205,43; 290,40)	0,0002
Вторинна дихальна підтримка (після 72 год)			
ЧД, рухів за 1 хв	25,0 (25,0; 30,0)	30,0 (25,0; 35,0)	0,1094
PIР, см вод. ст.	18,0 (17,0; 18,0)	18,0 (17,0; 18,0)	0,7671
PEEP, см вод. ст.	5,0 (5,0; 5,0)	5,0 (5,0; 5,0)	0,6858
FiO ₂	0,30 (0,21; 0,30)	0,30 (0,25; 0,35)	0,3272
SpO ₂ , %	98,0 (97,0; 99,0)	97,0 (95,0; 100,0)	0,3487
PO ₂ , мм рт. ст.	74,25 (66,40; 78,60)	79,45 (72,30; 82,60)	0,1538
PCO ₂ , мм рт. ст.	38,2 (33,6; 43,1)	32,25 (29,70; 36,90)	0,0041
РН	7,41 (7,36; 7,43)	7,42 (7,39; 7,45)	0,1288
Індекс оксигенації	176,17 (149,43; 291,71)	279,83 (220,29; 318,40)	0,1220

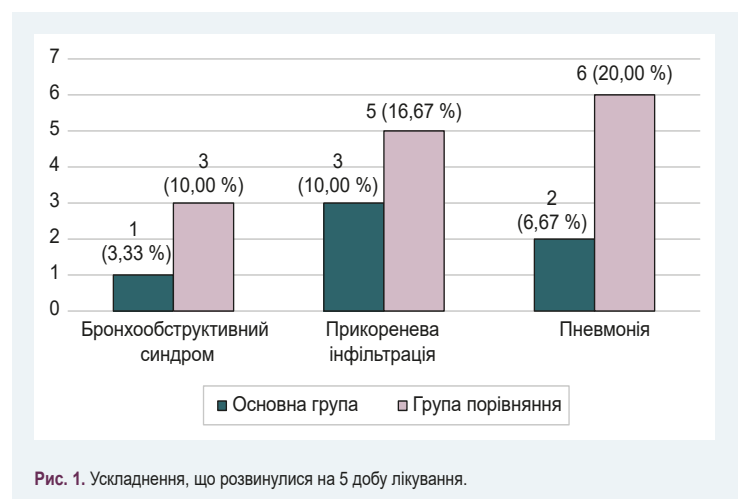


Рис. 1. Ускладнення, що розвинулися на 5 добу лікування.

Таблиця 3. Відносний ризик розвитку ускладнень в основній та групі порівняння

Ускладнення	RR	95 % ДІ	p
Прикоренева інфільтрація	0,60	(0,16; 2,29)	0,4546
Пневмонія	0,33	(0,07; 1,52)	0,1561
Бронхообструктивний синдром	0,33	(0,04; 3,03)	0,3290
Загалом	0,43	(0,19; 0,97)	0,0407

Таблиця 4. Порівняння результатів лікування новонароджених із ГІЕ в основній та групі порівняння

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Тривалість ШВЛ, дні	5,9 (4,6; 6,8)	9,0 (6,6; 11,8)	0,0004
Тривалість перебування у ВАІТН, дні	9,45 ± 2,46	14,27 ± 4,83	0,0002
Тривалість перебування у стаціонарі, дні	19,0 (18,0; 22,0)	29,0 (24,0; 33,0)	<0,0001

пацієнтів, у групі на ШВЛ через інтубаційну трубку – у 5 (16,67 %) бронхообструктивний синдром виявили в 1 (3,33 %) та у 3 (10,00 %) дітей відповідно (рис. 1).

Загальний рівень ускладнень в основній групі становив 6 (20,00 %), у групі порівняння – 14 (46,67 %), $U = 322,00$; $p = 0,0375$. Після ранньої екстубації та переведення на неінвазивну ШВЛ у режимі NIPPV реінтубації не було. Ризик розвитку всіх названих ускладнень в основній групі нижчий, ніж у хворих групи порівняння (табл. 3).

Для пацієнтів відділень інтенсивної терапії важлива тривалість лікування. Так, середня тривалість вентиляції легень в основній групі становила 5,9 (4,6; 6,8) днів, у групі порівняння – 9,0 (6,6; 11,8) днів, $U = 199,50$; $p = 0,0004$. Час лікування хворих у ВІТН – 9,45 ± 2,46 днів та 14,27 ± 4,83 днів відповідно, $U = 151,00$; $p = 0,0002$. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі в основній групі становила 19,0 (18,0; 22,0) днів, у групі порівняння – 29,0 (24,0; 33,0) днів, $U = 155,0$; $p < 0,0001$ (табл. 4).

Обговорення

Результати дослідження показують: неінвазивну штучну вентиляцію легень із переривчастим позитивним тиском (NIPPV) можна використовувати в рутинній неонатальній практиці для забезпечення респіраторної підтримки після ранньої екстубації трахеї в доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості.

Подібні висновки зробили в результаті одноцентрового ретроспективного дослідження, в якому вивчали можливість застосування неінвазивної респіраторної підтримки після незапланованої екстубації немовлят різного гестаційного віку та ваги, які мали дихальну недостатність різного ґенезу. Повторно не були інтубовані 20 із 30 новонароджених. Також не було потреби в «жорсткіших» параметрах вентиляції, крім потреби у вищому рівні FiO_2 у хворих, яким проведена повторна інтубація [15].

Результати, які ми отримали, аналогічні. Серед 30 новонароджених, які екстубовані на 3 добу життя та переведені на NIPPV, повторні інтубації не проведено, також не було потреби у збільшенні параметрів неінвазивної ШВЛ, зокрема фракції кисню ($p = 0,1455$).

У дітей, яких залучили в дослідження, не було летальних наслідків і не визначили такі ускладнення, як неонатальний інсульт, некротичний ентероколіт або бронхо-легенева дисплазія.

Вірогідно скоротилася тривалість респіраторної підтримки у хворих, які переведені в NIPPV ($p = 0,0004$), а також зменшилася тривалість перебування на ліжках відділення інтенсивної терапії ($p = 0,0002$) і тривалість перебування у стаціонарі загалом ($p < 0,0001$).

За результатами дослідження Brigitte Lemyre, NIPPV істотно скорочує час респіраторної підтримки в недоношених новонароджених, але не скорочує тривалість перебування у стаціонарі, знижує кількість невдалих спроб екстубації, але це дослідження включає тільки дітей із низькою вагою [16].

Зниження загальної кількості легневих ускладнень в основній групі ($p = 0,0407$), як-от пневмонія ($p = 0,1561$), бронхообструктивний синдром ($p = 0,3290$) та прикоренева інфільтрація ($p = 0,4546$), можна обґрунтувати підвищенням ризику госпітального інфікування в малюків на пролонгованій інвазивній ШВЛ. На це вказує вірогідно більша кількість позитивних бактеріальних висівів із трахеї у групі порівняння ($p = 0,0487$). Отже, діти потребували пролонгованого лікування інфекції та дихальної недостатності, що асоційована з нею.

Вважаємо, що основними обмеженнями дослідження є нечисленна основна група. Цю проблему можна вирішити шляхом виконання додаткових мультицентрових рандомізованих контрольованих досліджень. Також перспективним напрямом майбутніх трайлів може бути вивчення неінвазивної ШВЛ за допомогою різних типів назального інтерфейсу та використання останнього з перших годин після народження.

Висновки

1. Рання екстубація трахеї з наступною неінвазивною штучною вентиляцією легень із переривчастим позитивним тиском (NIPPV) може бути безпечно та ефективно використана в рутинній неонатальній практиці для забезпечення дихальної підтримки новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

2. Методика, яку запропонували, вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень асоційованих із ШВЛ ($p = 0,0375$), скорочуючи у такий спосіб перебування на госпітальних ліжках малюків та їхніх батьків ($p < 0,0001$).

Перспективи подальших досліджень полягають у здійсненні різномасштабних досліджень ефективності використання режиму неінвазивної назальної вентиляції легень із переміжним позитивним тиском у доношених новонароджених із ГІЕ.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетиологічних уражень головного мозку, шлунково-кишкового тракту та нирок у новонароджених і дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 22.10.2020

Відомості про авторів:

Клєвакіна О. Ю., очний аспірант каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-0305-9895](https://orcid.org/0000-0003-0305-9895)

Анікін І. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-1125-0123](https://orcid.org/0000-0002-1125-0123)

Information about authors:

Klievakina O. Yu., PhD student of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Anikin I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Клєвакіна Е. Ю., очный аспирант каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Аникин И. А., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Surkov D. M. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у доношених новонароджених: сучасний стан проблеми. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 3. С. 32-44. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.3.98.2019.165475>
- [2] Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for term neonates with respiratory distress (Protocol) / J. P. Foster, A. Buckmaster, L. Sinclair et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Issue 11. Art. No. CD011962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011962>
- [3] Ekhaquere O., Patel S., Kirpalani H. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure Before and After Invasive Ventilatory Support. *Clinics in Perinatology*. 2019. Vol. 46, Iss. 3. P. 517-536. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.05.004>
- [4] Douglas-Escobar M., Weiss M. D. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. A Review for the Clinician. *JAMA Pediatrics*. 2015. Vol. 169, Iss. 4. P. 397-403. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3269>
- [5] Yildiz E. P., Ekici B., Tatli B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics*. 2017. Vol. 17, Iss. 5. P. 449-459. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1259567>
- [6] Association between hypocapnia and ventilation during the first days of life and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia / M. A. Lopez Laporte, H. Wang, P. N. Sanon et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019. Vol. 32, Iss. 8. P. 1312-1320. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1404980>
- [7] Quattrocchi C. C., Fariello G., Longo D. Brainstem tegmental lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: Magnetic resonance diagnosis and clinical outcome. *World Journal of Radiology*. 2016. Vol. 8, Iss. 2. P. 117-123. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i2.117>
- [8] Verma P., Kalraiya A. Respiratory compliance of newborns after birth and their short-term outcomes. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017. Vol. 4, Iss. 2. P. 620-624. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20170720>
- [9] Bancalari E., Claire N. Advances in respiratory support for high risk newborn infants. *Maternal health, neonatology and perinatology*. 2015. Vol. 1. P. 13. <https://doi.org/10.1186/s40748-015-0014-5>
- [10] Zanelli S. A., Nimavat D. J. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medscape*. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview#a8>
- [11] Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants / B. Lemyre, M. Laughon, C. Bose, P. G. Davis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Vol. 12, Iss. 12. CD005384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005384.pub2>
- [12] Szakmar E., Jermendy A., El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*. 2019. Vol. 39, Iss. 6. P. 763-773. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0349-2>
- [13] Rainaldi M. A., Perlman J. M. Pathophysiology of birth asphyxia. *Clinical Perinatology*. 2016. Vol. 43, Iss. 3. P. 409-422. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.002>
- [14] Morton S. U., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clinics in perinatology*. 2016. Vol. 43, Iss. 3. P. 395-407. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.001>
- [15] Nesbitt G., Guy K. J., König K. Unplanned extubation and subsequent trial of noninvasive ventilation in the neonatal intensive care unit. *American Journal of Perinatology*. 2015. Vol. 32, Iss. 11. P. 1059-1063. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548536>
- [16] Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation / B. Lemyre, P. G. Davis, A. G. De Paoli, H. Kirpalani. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 2, Iss. 2. No. CD003212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>

References

- [1] Surkov, D. M. (2019). Hipoksichno-ishemichna entsefalopatiia u donoshenykh novonarodzhenykh: suchasnyi stan problemy [Hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term neonates: current state of the problem]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*, (3), 32-44. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.3.98.2019.165475>
- [2] Foster, J. P., Buckmaster, A., Sinclair, L., Lees, S., & Guarán, R. (2015). Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for term neonates with respiratory distress. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011962>
- [3] Ekhaquere, O., Patel, S., & Kirpalani, H. (2019). Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure Before and After Invasive Ventilatory Support. *Clinics in perinatology*, 46(3), 517-536. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.05.004>
- [4] Douglas-Escobar, M., & Weiss, M. D. (2015). Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA pediatrics*, 169(4), 397-403. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3269>
- [5] Yildiz, E. P., Ekici, B., & Tatli, B. (2017). Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(5), 449-459. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1259567>
- [6] Lopez Laporte, M. A., Wang, H., Sanon, P. N., Barbosa Vargas, S., Maluorni, J., Rampakakis, E., & Wintermark, P. (2019). Association between hypocapnia and ventilation during the first days of life and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 32(8), 1312-1320. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1404980>
- [7] Quattrocchi, C. C., Fariello, G., & Longo, D. (2016). Brainstem tegmental lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: Magnetic resonance diagnosis and clinical outcome. *World journal of radiology*, 8(2), 117-123. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i2.117>
- [8] Verma, P., & Kalraiya, A. (2017). Respiratory compliance of newborns after birth and their short-term outcomes. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 4(2), 620-624. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20170720>
- [9] Bancalari, E., & Claire, N. (2015). Advances in respiratory support for high risk newborn infants. *Maternal health, neonatology and perinatology*, 1, 13. <https://doi.org/10.1186/s40748-015-0014-5>
- [10] Zanelli, S., & Nimavat, D. (2018). Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview#a8>
- [11] Lemyre, B., Laughon, M., Bose, C., & Davis, P. G. (2016). Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD005384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005384.pub2>
- [12] Szakmar, E., Jermendy, A., & El-Dib, M. (2019). Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 39(6), 763-773. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0349-2>
- [13] Rainaldi, M. A., & Perlman, J. M. (2016). Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clinics in perinatology*, 43(3), 409-422. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.002>
- [14] Morton, S. U., & Brodsky, D. (2016). Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clinics in perinatology*, 43(3), 395-407. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.001>
- [15] Nesbitt, G., Guy, K. J., & König, K. (2015). Unplanned extubation and subsequent trial of noninvasive ventilation in the neonatal intensive care unit. *American journal of perinatology*, 32(11), 1059-1063. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548536>
- [16] Lemyre, B., Davis, P. G., De Paoli, A. G., & Kirpalani, H. (2017). Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD003212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>

Неінвазивний контроль споживання кисню під час інгаляційної анестезії за методом Minimal flow протягом антирефлюксних лапароскопічних втручань

В. І. Черній^{ID A,D,E,F}, І. В. Штомпель^{*A,B,C,D}

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
севофлуран,
методи Low flow,
Minimal flow,
споживання кисню.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 344-350

***E-mail:**
emergency@ukr.net

Мета роботи – вивчити особливості перебігу загальної анестезії антирефлюксних лапароскопічних втручань в абдомінальній хірургії при використанні севофлурану за методикою Low flow, Minimal flow із позиції протоколу ERAS.

Матеріали та методи. Проспективне, нерандомізоване дослідження виконали в ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС. Обстежили 40 пацієнтів із грижами стравохідного відділу діафрагми, яким виконали лапароскопічну крурорафію та фундоплакції за Ніссеном. Обстежили 10 (25 %) чоловіків, 30 (75 %) жінок віком від 21 до 76 років. Пацієнти, яких залучили в дослідження, дали інформовану згоду на обстеження, виконання аналізів та опрацювання даних, що отримали. Усім пацієнтам під час операції проведена комбінована інгаляційна низькопоточна анестезія севофлураном у поєднанні з періопераційною мультимодальною аналгезією.

Пацієнтів поділили на 2 групи: в першу (Low flow anesthesia, n = 20) увійшли пацієнти, яким проведена комбінована інгаляційна анестезія севофлураном із потоком свіжої газової суміші (FGF) 1,0 л/хв; у другу (Minimal flow anesthesia, n = 20) – пацієнти, яким проведена комбінована інгаляційна анестезія севофлураном із потоком свіжої газової суміші (FGF) 0,5 л/хв.

Проаналізували показники моніторингу, який передбачав реєстрацію неінвазивного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, електрокардіографії в п'яти відведеннях, визначення периферичної кисневої сатурації (SpO₂) та плетизмограми, показників глибини анестезії за даними BIS, робочого тиску в операційному просторі (IAP). Постійно здійснювали моніторинг показників газообміну: капнографії, концентрації кисню, севофлурану в суміші на вдиху та видиху, параметрів вентиляції. Моніторинг доповнили розробленим і запатентованим авторським способом інтраопераційного неінвазивного контролю споживання кисню пацієнтом під час інгаляційної анестезії в умовах операційної. Формування, збереження, аналіз електронної бази даних, статистичне опрацювання та візуалізацію результатів дослідження виконали у ліцензійних версіях програм MedStat v. 4. і Microsoft Office.

Результати. У результаті дослідження споживання кисню пацієнтами першої та другої груп встановили, що на 3 і 4 етапах оперативного втручання рівень VO₂ вищий порівняно з 1, 2, 5, 6 етапами. Не встановили статистично значущі відмінності за показниками VO₂ в періоди, які вивчали, в першій і другій групах. В обох групах не визначили вірогідну статистичну різницю показників BIS на етапах оперативного втручання протягом 2–6 етапів дослідження, що були на рівні хірургічної стадії наркозу.

Висновки. Моніторинг споживання кисню пацієнтом – один із критеріїв інтраопераційної безпеки пацієнта й адекватності анестезіологічного забезпечення. Споживання кисню пацієнтом на всіх етапах оперативного втручання дає підстави стверджувати, що використання методу Minimal flow anesthesia безпечно для пацієнта.

Key words:
sevoflurane,
methods
of Low flow,
Minimal flow,
oxygen
consumption.

Pathologia
2020; 17 (3), 344-350

Non-invasive control of oxygen consumption during inhalation anesthesia of antireflux laparoscopic interventions by the method of Minimal flow

V. I. Chernii, I. V. Shtompel

Aim: to study the features of the general anesthesia of antireflux laparoscopic interventions in abdominal surgery using sevoflurane by the method of Low flow, Minimal flow from the standpoint of the ERAS protocol.

Materials and methods. The study was conducted at State Institution of Science "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" of State Administrative Department, it was prospective and not randomized. Forty patients with esophageal hernia of the diaphragm, who underwent laparoscopic crurorraphy and Nissen fundoplication were examined. The age of patients ranged from 21 to 76 years. There were 10 men (25 %) and 30 women (75 %). Patients enrolled in the study had informed consent to be examined, tested, and processed. All patients underwent combined low-flow inhalation anesthesia with sevoflurane in combination with perioperative multimodal analgesia during surgery. Patients were divided into 2 groups. The first group – Low flow anesthesia (n = 20) included patients who underwent combined inhalation anesthesia with sevoflurane with a flow of fresh gas mixture (FGF) 1.0 l/min, the second group – Minimal flow anesthesia (n = 20) included patients who underwent combined inhalation anesthesia with sevoflurane with a fresh gas mixture (FGF) flow of 0.5 l/min. In the study, we analyzed monitoring indicators, which included registration of non-invasive blood pressure, heart rate, 5-lead electrocardiography, registration of peripheral oxygen saturation (SrO₂) + plethysmogram, depth of anesthesia

according to BIS, working pressure in the operating space. Gas exchange indicators – capnography, oxygen and sevoflurane concentration in the mixture during inhalation and exhalation, ventilation parameters were constantly monitored. The monitoring is supplemented by our developed and patented method of intraoperative non-invasive control of oxygen consumption by the patient during inhalation anesthesia in the operating room. Formation, storage, analysis of electronic database, statistical data processing and visualization of research results were performed in license packages: MedStat v. 4. and Microsoft Office.

Results. In the study of oxygen consumption by patients of the first and second groups, it was found that at stages 3 and 4 of surgery VO_2 was higher compared to stages 1, 2, 5, 6. Statistically significant differences in VO_2 in the study periods in the first and second groups were not detected. In both subgroups, there was no significant statistical difference between the indicators of BIS at the stages of surgery during 2–6 stages of the study, which were at the level of the surgical stage of anesthesia.

Conclusions. Monitoring of oxygen consumption by the patient is one of the criteria of intraoperative safety of the patient and adequacy of anesthesia. Oxygen consumption by the patient at all the stages of surgery makes it possible to claim that use of the method of Minimal flow anesthesia is safe for the patient.

Неинвазивный контроль потребления кислорода во время ингаляционной анестезии по методу Minimal flow в ходе антирефлюксных лапароскопических вмешательств

В. И. Черный, И. В. Штомпель

Цель работы – изучить особенности течения общей анестезии антирефлюксных лапароскопических вмешательств в абдоминальной хирургии при использовании севофлурана по методике Low flow, Minimal flow с позиции протокола ERAS.

Материалы и методы. Проспективное, нерандомизированное исследование проведено ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД. Обследовали 40 пациентов с грыжами пищевого отдела диафрагмы, которым проведена лапароскопическая крурорафия и фундопликации по Ниссену. Обследовали 10 (25 %) мужчин и 30 (75 %) женщин в возрасте от 21 до 76 лет. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на обследование, проведение анализов и обработку полученных данных. Всем пациентам во время операции проведена комбинированная ингаляционная низкопоточная анестезия севофлураном в сочетании с периоперационной мультимодальной анальгезией.

Пациентов поделили на 2 группы: в первую (Low flow anesthesia, n = 20) вошли пациенты, которым проведена комбинированная ингаляционная анестезия севофлураном с потоком свежей газовой смеси (FGF) 1,0 л/мин; во вторую (Minimal flow anesthesia, n = 20) – пациенты, которым проведена комбинированная ингаляционная анестезия севофлураном с потоком свежей газовой смеси (FGF) 0,5 л/мин.

Проанализировали показатели мониторинга, который включал регистрацию неинвазивного артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиографию в пяти отведениях, определение периферической кислородной сатурации (SpO_2) и плетизмограммы, показателей глубины анестезии по данным BIS, рабочего давления в операционном пространстве (IAP). Постоянно проводили мониторинг показателей газообмена: капнографии, концентрации кислорода, севофлурана в смеси на вдохе и выдохе, параметров вентиляции. Мониторинг дополнен разработанным и запатентованным авторским способом интраоперационного неинвазивного контроля потребления кислорода пациентом во время ингаляционной анестезии в условиях операционной. Формирование, сохранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследования проведены в лицензионных версиях программ MedStat v. 4. и Microsoft Office.

Результаты. В результате исследования потребления кислорода пациентами первой и второй групп установлено, что на 3 и 4 этапах оперативного вмешательства уровень VO_2 выше по сравнению с 1, 2, 5, 6 этапами. Не установлены статистически значимые различия по показателям VO_2 в исследуемые периоды в первой и второй группах. В обеих группах не обнаружена достоверная статистическая разница показателей BIS на этапах оперативного вмешательства на протяжении 2–6 этапов исследования, которые находились на уровне хирургической стадии наркоза.

Выводы. Мониторинг потребления кислорода пациентом – один из критериев интраоперационной безопасности пациента и адекватности анестезиологического обеспечения. Потребление кислорода пациентом на всех этапах оперативного вмешательства дает возможность утверждать, что использование метода Minimal flow anesthesia безопасно.

Ключевые слова: севофлуран, методы Low flow, Minimal flow, потребление кислорода.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 344-350

Грижі стравохідного відділу діафрагми (ГСВД) – одне з найпоширеніших захворювань у гастроентерологічній практиці, яке діагностують у 26–50 % пацієнтів. У структурі захворювань шлунково-кишкового тракту ця патологія посідає третє місце після жовчнокам'яної хвороби, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки [1]. У 45–80 % пацієнтів із ГСВД діагностують гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), часто розвиваються тяжкі ускладнення, як-от кровотеча, пептична стриктура та виразка стравоходу, стравохід Барретта, рак стравоходу [2]. Консервативне лікування таких хворих, як правило, неефективне,

оскільки анатомічний дефект (ГСВД) і відкритий стравохідно-шлунковий кут не можна скорегувати медикаментозним шляхом [3].

3-поміж усіх хірургічних методик лікування ГСВД і ГЕРХ лапароскопічна крурорафія та фундоплікація за Ниссеном – операція вибору з ефективністю майже 90 % [4,5].

Останніми роками стала очевидно перевага інгаляційних методів анестезії, що позбавлені таких недоліків, як некерованість глибини наркозу, депресивний вплив на системи життєзабезпечення [6]. Сучасні інгаляційні анестетики метаболічно інертні,

менш токсичні, ефективні, керовані й екологічно безпечні [7]. Інгаляційна анестезія зробила великий крок уперед, що пов'язано з останніми досягненнями в галузі фармацевтичної та появою нових технологій в анестезіології. Поряд з появою низки нових інгаляційних анестетиків (ізофлуран, севофлуран, ксенон) почали застосовувати такі методи анестезії, як Low flow anesthesia та Minimal flow anesthesia [8,9]. Ці напрями в інгаляційній анестезії виявились одними з найперспективніших, оскільки зниження потоку газу дає змогу створити оптимальний мікроклімат у дихальному контурі, істотно знизити витрати дорогих інгаляційних анестетиків, вартість анестезіологічного забезпечення оперативного втручання, а також відпо-відують вимогам ERAS-протоколу [6].

Застосування низьких потоків під час операції потребує адекватного моніторингу концентрації анестетика в газовій суміші та її якісного складу. Тому розвиток використання низьких чи мінімальних потоків газової суміші, який спостерігають останніми роками, пов'язаний із прогресуванням та удосконаленням респіраторного обладнання, появою наркозних станцій з інтегрованими мультигазовими аналізаторами. Сучасні мультигазові аналізатори забезпечують точну подачу анестетиків, автоматичну компенсацію змін температури, тиску і потоку газів, а також дають змогу здійснювати неінвазивний моніторинг концентрації анестетика в кінці дихального циклу (ETAC), сприяючи оптимальному контролю за глибиною анестезії [10].

Реакцію організму на оперативне втручання, що супроводжується змінами метаболізму, називають хірургічним стресом, а головною метою анестезії вважають захист пацієнта від хірургічної агресії [11].

Закономірності взаємодії систем організму під час стресу до кінця не з'ясовані, але спрямованість більшості патофізіологічних маркерів стресу на збільшення аеробного енергетичного обміну очевидна. Вважають, що рівень енерговитрат під час стресу може перевищувати основний обмін у кілька разів, зумовлюючи необхідність збільшення споживання кисню (VO_2) [12]. Саме цей показник дає змогу об'єктивно оцінити якість анестезії з позиції захисту пацієнта від хірургічного стресу.

Мета роботи

Вивчити особливості перебігу загальної анестезії антирефлюксних лапароскопічних утручань в абдомінальній хірургії у разі використання севофлурану за методикою Low flow, Minimal flow із позиції протоколу ERAS.

Матеріали і методи дослідження

Проспективне, нерандомізоване дослідження виконали в ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС. Обстежили 40 пацієнтів із грижами стравохідного відділу діафрагми, яким виконали лапароскопічну крурорафію та фундоплекцію за Ніссеном. Обстежили 10 (25 %) чоловіків, 30 (75 %) жінок віком від 21 до 76 років. Пацієнти, яких залучили в дослідження, дали інформовану згоду на обсте-

ження, виконання аналізів та опрацювання даних, що отримали. Передопераційну підготовку пацієнтів визначали індивідуально. Усі хворі до операції отримували лікування за місцем проживання. До операції корегували порушення життєво важливих функцій, що зумовлені серцевою та легеневою патологіями, супутніми захворюваннями (цукровий діабет тощо).

Критерії виключення: відмова пацієнта від участі в дослідженні, наявність в анамнезі некомпенсованих захворювань серцево-судинної та дихальної систем, печінкової або ниркової дисфункції, захворювання крові, коагулопатії, ожиріння ($IMT >34,9$ кг/м²), вагітність, зловживання алкоголем, приймання психотропних препаратів. У дослідження не включали також пацієнтів із загальними протипоказаннями до анестезії з потоком свіжого газу менше ніж 1,0 л/хв (інтоксикація димом, злаякісна гіпертермія, цукровий діабет із кетоацидозом).

Ступінь передопераційного ризику пацієнтів за класифікацією фізичного стану Американського товариства анестезіологів – ASA II-IV. Тривалість загального знеболення – 2–3 години.

Усім пацієнтам під час операції проведена комбінована інгаляційна низькопоточна анестезія севофлураном у поєднанні з періопераційною мультимодальною аналгезією. Вона відповідала загальним принципам, що ухвалені ERAS-протоколом: безпека пацієнта – пріоритет, малоінвазивне хірургічне втручання, рання активізація пацієнта, задовільна післяопераційна аналгезія, мінімізація післяопераційної нудоти та блювання.

Пацієнтів поділили на 2 групи: в першу (Low flow anesthesia, n = 20) увійшли пацієнти, яким проведена комбінована інгаляційна анестезія севофлураном із потоком свіжої газової суміші (FGF) 1,0 л/хв; у другу (Minimal flow anesthesia, n = 20) – пацієнти, яким проведена комбінована інгаляційна анестезія севофлураном із потоком свіжої газової суміші (FGF) 0,5 л/хв. Індукцію наркозу здійснювали пропофолом із розрахунку 1,5–2,5 мг/кг.

Для аналгезії в усіх групах пацієнти протягом оперативного втручання отримували розчин фентанілу 0,005 % 2 мг/кг/хв як постійну інфузію шприцевим насосом. За 20 хвилин до завершення операції всі пацієнти отримували внутрішньовенно розчин декскетопрофену 50 мг.

Для релаксації під час оперативного втручання використовували атракуріуму бесилат 0,6 мг/кг із додатковими болюсами 0,2 мг/кг для підтримання релаксації під час карбоперитонеуму. Екстубацію трахеї виконували за умови повного відновлення самостійного дихання, захисних рефлексів дихальних шляхів і за наявності свідомості.

Анестезію проводили анестезіологічною станцією Drager Fabios Tiro. Інтраопераційний моніторинг здійснили інтегрованим монітором Drager Infinity Delta. Моніторинг передбачав реєстрацію неінвазивного артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), електрокардіографії (ЕКГ) у п'яти відведеннях, визначення периферичної кисневої сатурації (SpO_2) та плетизмограми, показників глибини анестезії за даними BIS. Єдиний специфічний вид моніторингу –

Таблиця 1. Динаміка показників гемодинаміки, споживання кисню, BIS пацієнтів групи Low flow anesthesia (M ± m, n = 20)

Показники, одиниці вимірювання	Перший етап	Другий етап	Третій етап	Четвертий етап	П'ятий етап	Шостий етап
АТс, мм рт. ст.	141,13±11,35	129,35± 12,98	99,65± 9,32*‡	91,41± 8,17*‡	129,15±9,1‡	127,32± 10,11*
АТд, мм рт. ст.	83,46 ± 14,79	77,99 ± 10,93	67,46 ± 3,01*‡	64,54 ± 5,22*‡	77,88 ± 9,99*‡	76,12 ± 9,73*
СрАТ, мм рт. ст.	106,61 ± 7,01	97,39 ±10,12	69,87 ± 7,19*‡	63,22 ± 4,11*‡	88,11 ± 7,14*‡	87,78 ± 8,03*
ЧСС, ск/хв	75,13 ± 8,76	58,34 ± 8,91	70,56 ± 10,81	63,44 ± 6,12*‡	70,43 ± 11,44‡	72,61 ± 8,11
BIS	97,88 ± 2,22	46,14 ± 2,77*	49,13 ± 3,17*	49,15 ± 3,48*	47,94 ± 3,89*	57,87 ± 3,71*
VO ₂ , мл × хв ⁻¹	165 ± 7	163 ± 5	194 ± 7‡	187 ± 6 [†]	167 ± 5	156 ± 6

*: вірогідна різниця з першим етапом, p < 0,01 за критерієм Вілкоксона; ‡: вірогідна різниця з попереднім етапом, p < 0,01 за критерієм Вілкоксона.

Таблиця 2. Динаміка показників гемодинаміки, споживання кисню, BIS пацієнтів групи Minimal flow anesthesia (M ± m, n = 20)

Показники, одиниці вимірювання	Перший етап	Другий етап	Третій етап	Четвертий етап	П'ятий етап	Шостий етап
АТс, мм рт. ст.	148,23 ± 10,83	124,67 ± 11,98	101,38 ± 7,48*‡	94,31 ± 9,17*	121,34 ± 9,9*‡	117,44 ± 10,34*
АТд, мм рт. ст.	87,67 ± 9,86	77,84 ± 10,34	60,47 ± 11,14*‡	60,41 ± 10,01*	73,84 ± 9,44*‡	74,21 ± 10,77*
СрАТ, мм рт. ст.	101,32 ± 8,01	91,24 ± 9,87	67,87 ± 3,17*‡	59,87 ± 4,99*‡	86,49 ± 8,14*‡	77,58 ± 10,09*
ЧСС, ск/хв	71,28 ± 10,87	57,05 ± 9,74*	75,13 ± 11,82*‡	66,34 ± 5,75*	70,43 ± 10,83*	67,12 ± 7,78
BIS	96,12 ± 2,76	49,87 ± 4,74*	47,17 ± 4,86*	50,14 ± 3,18*	47,02 ± 4,24*	51,24 ± 3,51*
VO ₂ , мл × хв ⁻¹	155 ± 7	168 ± 5	186 ± 7‡	176 ± 6*	167 ± 5	146 ± 6

*: вірогідна різниця з першим етапом, p < 0,01 за критерієм Вілкоксона; ‡: вірогідна різниця з попереднім етапом, p < 0,01 за критерієм Вілкоксона.

робочий тиск в операційному просторі (IAP). Постійно здійснювали моніторинг показників газообміну: капнографії, концентрації кисню, севофлурану в суміші на вдиху та видиху, параметрів вентиляції.

Протокол анестезіологічного забезпечення узгоджено з методичними рекомендаціями Drager для Low flow anesthesia та Minimal flow anesthesia севофлураном.

Зважаючи на те, що інгаляційна станція Drager Fabios Tiго обладнана парамагнітними датчиками точного вимірювання концентрації газу в режимі реального часу, розробили та запатентували спосіб інтраопераційного неінвазивного контролю споживання кисню пацієнтом під час інгаляційної анестезії в умовах операційної [13].

У доопераційному періоді потребу в кисні VO₂ (мл/хв) визначали за спрощеною формулою S. Brody: VO₂ = 10 × kg [кг]^{3/4}.

В операційній після переведення пацієнта на штучну вентиляцію легень і підключення наркозної станції газовим модулем вимірювали вміст летючих анестетиків, вуглекислого газу, кисню на вдиху та видиху за допомогою газового модуля. Інформацію, яку отримали, передавали на комп'ютер у режимі реального часу, розраховували споживання кисню за формулою:

$$VO_2 = (FIO_2 - FexpO_2) \times (VT - 2 \times IMT) \times f / 100,$$

де VO₂ – споживання кисню; FIO₂ – концентрація кисню на вдиху (%); FexpO₂ – концентрація кисню на видиху (%); VT – дихальний об'єм (мл); IMT – ідеальна маса тіла пацієнта (кг); f – частота дихання.

Ідеальну масу розраховували за формулою Devine: для чоловіків IMT = 50 + 2,3 × (0,394 × зріст – 60); для жінок IMT = 45,5 + 2,3 × (0,394 × зріст – 60), зріст пацієнта наведено у см.

Етапи дослідження: вихідні дані перед операцією (перший етап), індукція в наркоз (другий), встановлення троакарів, початок карбоксиперитонеуму та

переведення пацієнта в положення анти-Тренделенбург (третій), мобілізація стравоходу, ушивання ніжок діафрагми та накладання фундаплікаційної манжети (четвертий), десуфляція, переведення пацієнта в горизонтальне положення та ушивання післяопераційної рани (п'ятий), кінець операції, пробудження пацієнта (шостий).

Формування, збереження, аналіз електронної бази даних, статистичне опрацювання та візуалізацію результатів дослідження виконали в ліцензійних версіях програм MedStat v. 4. та Microsoft Office (ліцензійний паспорт на серійний номер MS 000020). Для розрахунку рівня статистичної значущості відмінностей між двома залежними вибірками використовували непараметричний Т-критерій Вілкоксона.

Результати

У процесі дослідження в обох групах визначали показники: АТс, АТд, СрАТ, ЧСС, споживання кисню (VO₂), BIS. Результати наведені в *таблицях 1 і 2*.

На другому етапі операції в обох групах визначили тенденцію до зниження АТс, АТд і СрАТ, ЧСС, що зумовлено вазодилатувальним ефектом пропофолу під час внутрішньовенної індукції та негативною хронотропною дією фентанілу в комбінації з севофлураном.

На третьому етапі операції в обох групах у положенні анти-Тренделенбург виявлена статистично значуща різниця (p < 0,01) показників АТс, АТд, СрАТ із вихідними даними та попереднім етапом, що зумовлено зниженням венозного повернення та переднавантаження серця. Але рівень СрАТ в обох підгрупах свідчив про достатню перфузію органів і тканин на цьому етапі.

На четвертому, основному етапі операції, зареєстрували максимальне зниження показників АТс, АТд і СрАТ в обох групах. Ця зміна статистично значуща порівняно з першим і попереднім етапами (p < 0,01),

що зумовлено зниженим переднавантаженням і депресивним впливом карбоксиперитонеуму на серцевий викид. Особливої уваги потребував показник СрАТ в обох групах на рівні $63,22 \pm 4,11$ та $59,87 \pm 4,99$ відповідно. Корекція гемодинаміки відбувалася шляхом збільшення швидкості інфузії кристалоїдів із можливим призначення колоїдних розчинів, але без застосування симпатоміметиків (норадреналін, добутамін). Рівень ЧСС в обох підгрупах мав вірогідну різницю з першим етапом, але статистично не відрізнявся від попереднього.

За даними, що наведені, під час переведення пацієнта з положення анти-Тренделенбург у горизонтальне (п'ятий етап) та усунення карбоксиперитонеуму показники гемодинаміки в обох групах мали статистично значущу тенденцію до повернення до нормальних значень порівняно з попереднім етапом. Це підтверджують показники АТс, АТд, СрАТ і ЧСС на шостому етапі.

Споживання кисню пацієнтами першої групи на третьому та четвертому етапах оперативного втручання було більшим порівняно з 1, 2, 5, 6 етапами. Аналогічні результати визначили у другій групі. Не виявили статистично значущі відмінності за показником VO_2 в досліджувані періоди в першій і другій групах. Споживання кисню пацієнтом на всіх етапах оперативного втручання істотно нижче за показники FGF.

В обох підгрупах не встановили вірогідну різницю показника BIS на етапах оперативного втручання та протягом 2–6 етапів дослідження, коли перебували на рівні хірургічної стадії наркозу.

Хворих у стабільному стані переводили в палату. Післяопераційний перебіг – без особливостей.

Обговорення

Реакцію організму на оперативне втручання, що супроводжується змінами метаболізму, називають хірургічним стресом, а головною метою анестезії вважають захист пацієнта від хірургічної агресії. Закономірності взаємодії систем організму під час стресу до кінця не вивчені, але спрямованість більшості патофізіологічних маркерів стресу на збільшення аеробного енергетичного обміну очевидна. Вважають, що рівень енерговитрат при стресі може перевищувати основний обмін у кілька разів, що потребує відповідного збільшення VO_2 . Саме цей показник дає змогу об'єктивно оцінити якість анестезії з позиції захисту пацієнта від хірургічного стресу. Споживання кисню визначається потребою тканин в активності окисного фосфорилування, залежить від виду та функціональної активності тканини в певний час. Споживання кисню організмом під час анестезії залежить не тільки від маси тіла, але й від багатьох найрізноманітніших факторів (температура тіла, волемічний статус, глибина анестезії тощо). Проте вважають, що за відсутності будь-яких істотних відхилень у стані пацієнта VO_2 під час анестезії є приблизно постійною величиною.

У дослідженнях Н. Р. Pasichnyk, О. Sykes [14, 15] доведено, що потік кисню 250 мл/хв не завжди достатній для компенсації метаболічних потреб у кисні. Фактична кількість поглинутого кисню, як вважають,

суттєво варіюється в пацієнтів аналогічного віку, ваги, в різні періоди анестезії та може становити до 450 мл/хв. Незважаючи на те, що анестезія – стан, який потребує низького вмісту кисню, припустили, що для запобігання дефіциту кисню у тканинах під наркозом необхідний VO_2 щонайменше 330 мл/хв, і для досягнення цього потрібен вищий рівень надходження [16].

Під час проведення анестезії в режимі Low flow, Minimal flow кількість кисню, що надходить у контур, перевищує VO_2 тільки у 2–4 рази, а отже протягом роботи з низькими потоками свіжого газу важливого клінічного значення набуває величина споживання кисню.

Розроблений спосіб інтраопераційного неінвазивного контролю споживання кисню пацієнтом під час інгаляційної анестезії дає змогу індивідуалізувати розрахунок споживання кисню пацієнтом у до- та інтраопераційному періоді та зробити його точнішим шляхом врахування маси кожного пацієнта. Нині більшість сучасних інгаляційних станцій обладнано параманітними датчиками точного вимірювання концентрацій газу в режимі реального часу, що робить наведену методику зручною, неінвазивною та доступною для використання в умовах операційної.

Отже, аналіз результатів дослідження дає змогу зробити висновок, що методи Low flow anesthesia та Minimal flow anesthesia інгаляційної анестезії безпечні під час лапароскопічних антирефлюкських втручань за умови використання метаболічного та BIS-моніторингу для підтримки достатнього рівня перфузії органів, тканин і для адекватної глибини анестезії.

Висновки

1. Зміни гемодинаміки пацієнта на різних етапах оперативного втручання не залежать від методу інгаляційної анестезії (Low і Minimal flow anesthesia), а мають характер постуральних і залежать від величини тиску карбоксиперитонеуму.

2. Споживання кисню пацієнтом на всіх етапах оперативного втручання істотно нижче за показники FGF, що дає підстави стверджувати: використання методу Minimal flow anesthesia безпечно для пацієнта, задовільняє метаболічні потреби організму.

3. Моніторинг споживання кисню пацієнтом – один із критеріїв інтраопераційної безпеки пацієнта й адекватності анестезіологічного забезпечення.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення можливості використання моніторингу споживання кисню в разі іншої хірургічної патології, як-от у баріатрії, загальній хірургії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Удосконалення принципів «хірургії швидкого шляху» (Fast track surgery), ранньої післяопераційної реабілітації (протокол ERAS) і малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань внутрішніх органів і черевної стінки, щитоподібної та прищитоподібних залоз», № держреєстрації 0114U002120.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 30.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 09.11.2020

Відомості про авторів:

Черній В. І., д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, головний науковий співробітник, науковий відділ малоінвазивної хірургії, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9885-9248](https://orcid.org/0000-0002-9885-9248)

Штомпель І. В., лікар-анестезіолог, науковий відділ малоінвазивної хірургії, аспірант, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

Information about authors:

Chernii V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Chief Researcher, Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, State Institution of Science "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" of State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Shtompel I. V., MD, Anesthesiologist, Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, Graduate Student, State Institution of Science "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" of State Administrative Department, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Черний В. И., д-р мед. наук, профессор, член-корр. НАМН Украины, главный научный сотрудник, научный отдел малоинвазивной хирургии, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина.

Штомпель И. В., врач-анестезиолог, научный отдел малоинвазивной хирургии, аспирант, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Laparoscopic Nissen Rossetti fundoplication: Possibility towards day care anti-reflux surgeries / K. K. Bharatam, R. Raj, J. B. Subramanian et al. *Annals of Medicine and Surgery*. 2015. Vol. 4, Iss. 4. P. 384-387. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2015.10.005>
- [2] Component analysis of enhanced recovery pathways for esophagectomy / S. R. Markar, R. Naik, G. Malietzis et al. *Diseases of the esophagus*. 2017. Vol. 30, Iss. 10. P. 1-10. <https://doi.org/10.1093/dote/dox090>
- [3] Comparative effectiveness and analysis of postoperative outcomes after enhanced recovery programme for oesophagectomy / F. Puccetti, U. Fumagalli, S. De Pascale et al. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2016. Vol. 12. P. e34. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.02.015>
- [4] Enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing esophagectomy for cancer: a single center experience / S. Giacopuzzi, J. Weindelmayer, E. Treppiedi et al. *Diseases of the esophagus*. 2017. Vol. 30, Iss. 4. P. 1-6. <https://doi.org/10.1093/dote/dow024>
- [5] Feasibility and outcomes of modified enhanced recovery after surgery for nursing management of aged patients undergoing esophagectomy / W. Li, B. Zheng, S. Zhang, et al. *Journal of thoracic disease*. 2017. Vol. 9, Iss. 12. P. 5212-5219. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.110>
- [6] Fast-track bariatric surgery improves perioperative care and logistics compared to conventional care / K. Dogan L. Kraaij, E. O. Aarts et al. *Obesity Surgery*. 2015. Vol. 25, Iss. 1. P. 28-35. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1355-2>
- [7] Effect of the Prolonged Inspiratory to Expiratory Ratio on Oxygenation and Respiratory Mechanics During Surgical Procedures / J. H. Park, J. S. Lee, J. H. Lee et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol 95, Iss. 13. P. 10-13. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003269>
- [8] Li F., Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiology*. 2015. Vol. 15. P. 128. <http://doi.org/10.1186/s12871-015-0107-8>
- [9] Is balanced analgesia (tramadol + paracetamol + dexketoprofen) a good option in laparoscopic colon surgery? / D. Bande, M. Sadurni, C. Garcia et al. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2016. Vol. 12. P. e38-e39. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.02.029>


- [10] Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015 : Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Anaesthesia / M. R. Checketts, R. Alladi, K. Ferguson et al. *Anaesthesia*. 2016. Vol. 71, Iss. 1. P. 85-93. <https://doi.org/10.1111/anae.13316>
- [11] Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol – Compliance improves outcomes / M. Pedziwiatr, M. Kisialewski, M. Wierdak et al. *International Journal of Surgery*. 2015. Vol. 21. P. 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.06.087>
- [12] Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, Part 2: consensus statement for anaesthesia practice / A. Feldheiser, O. Aziz, G. Baldini et al. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. Vol. 60, Iss. 3. P. 289-334. <https://doi.org/10.1111/aas.12651>
- [13] Пат. № 141845 UA. Спосіб інтраопераційного неінвазивного контролю споживання кисню пацієнтом під час інгаляційної анестезії / І. В. Штомпель, В. І. Черній. № u201910927; заявл. 05.11.2019 ; опубл. 27.04.2020, Бюл. № 8. URL: <https://base.uipv.org/search/NV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=267987>
- [14] Пасічник Г. П. Особливості кисневого балансу та тканинного дихання при хірургічному лікуванні аденоми гіпофіза. *Медицина невідкладних станів*. 2015. № 7. С. 50-56.
- [15] Sykes O. Metabolic oxygen requirements. *Anaesthesia*. 2017. Vol. 72, Iss. 3. P. 415-416. <https://doi.org/10.1111/anae.13819>
- [16] Effects of pressure-controlled and volume-controlled ventilation on respiratory mechanics and systemic stress response during laparoscopic cholecystectomy / Sen O., Umutoglu T., N. Aydin et al. *SpringerPlus*. 2016. Vol. 5. P. 298. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1963-5>

References

- [1] Bharatam, K. K., Raj, R., Subramanian, J. B., Vasudevan, A., Boduluri, S., Sriraman, K. B., & Abineshwar, N. J. (2015). Laparoscopic nissen rossetti fundoplication: Possibility towards day care anti-reflux surgeries. *Annals of Medicine and Surgery*, 4(4), 384-387. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2015.10.005>
- [2] Markar, S. R., Naik, R., Malietzis, G., Halliday, L., Athanasiou, T., & Moorthy, K. (2017). Component analysis of enhanced recovery pathways for esophagectomy. *Diseases of the esophagus*, 30(10), 1-10. <https://doi.org/10.1093/dote/dox090>
- [3] Puccetti, F., Fumagalli, U., De Pascale, S., Melis, A., & Rosati, R. (2016). Comparative effectiveness and analysis of postoperative outcomes after enhanced recovery programme for oesophagectomy. *Clinical Nutrition ESPEN*, 12, e34. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.02.015>
- [4] Giacopuzzi, S., Weindelmayer, J., Treppiedi, E., Bencivenga, M., Ceola, M., Priolo, S., Carlini, M., & de Manzoni, G. (2017). Enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing esophagectomy for cancer: a single center experience. *Diseases of the esophagus*, 30(4), 1-6. <https://doi.org/10.1093/dote/dow024>
- [5] Li, W., Zheng, B., Zhang, S., Chen, H., Zheng, W., & Chen, C. (2017). Feasibility and outcomes of modified enhanced recovery after surgery for nursing management of aged patients undergoing esophagectomy. *Journal of thoracic disease*, 9(12), 5212-5219. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.110>
- [6] Dogan, K., Kraaij, L., Aarts, E. O., Koheestanie, P., Hammink, E., van Laarhoven, C. J., Aufenacker, T. J., Janssen, I. M., & Berends, F. J. (2015). Fast-track bariatric surgery improves perioperative care and logistics compared to conventional care. *Obesity surgery*, 25(1), 28-35. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1355-2>
- [7] Park, J. H., Lee, J. S., Lee, J. H., Shin, S., Min, N. H., & Kim, M. S. (2016). Effect of the Prolonged Inspiratory to Expiratory Ratio on Oxygenation and Respiratory Mechanics During Surgical Procedures. *Medicine*, 95(13), e3269. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003269>
- [8] Li, F., & Yuan, Y. (2015). Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC anesthesiology*, 15, 128. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0107-8>
- [9] Bande, D., Sadurni, M., Garcia, C., Carazo, J., Corcoy, M., & Montes, A. (2016). Is balanced analgesia (tramadol + paracetamol + dexketoprofen) a good option in laparoscopic colon surgery? *Clinical Nutrition ESPEN*, 12, e38-e39. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.02.029>
- [10] Checketts, M. R., Alladi, R., Ferguson, K., Gemmell, L., Handy, J. M., Klein, A. A., Love, N. J., Misra, U., Morris, C., Nathanson, M. H., Rodney, G. E., Verma, R., Pandit, J. J., & Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (2016). Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*, 71(1), 85-93. <https://doi.org/10.1111/anae.13316>
- [11] Pedziwiatr, M., Kisialewski, M., Wierdak, M., Stanek, M., Natkaniec, M., Matlok, M., Major, P., Malczak, P., & Budzyński, A. (2015). Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol – Compliance improves outcomes: A prospective cohort study. *International journal of surgery*, 21, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.06.087>

- [12] Feldheiser, A., Aziz, O., Baldini, G., Cox, B. P., Fearon, K. C., Feldman, L. S., Gan, T. J., Kennedy, R. H., Ljungqvist, O., Lobo, D. N., Miller, T., Radtke, F. F., Ruiz Garces, T., Schricker, T., Scott, M. J., Thacker, J. K., Ytrebø, L. M., & Carli, F. (2016). Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 60(3), 289-334. <https://doi.org/10.1111/aas.12651>
- [13] Shtompel, I. V. & Chernii, V. I. (2020). *Sposib intraoperatsiinoho neinvazyvnoho kontroliu spozhyvannia kysniu patsientom pid chas inhaliatsiinoi anestezii* [Method of intraoperative non-invasive control of oxygen consumption by patient during inhalation anesthesia]. Ukraine Patent UA 141845. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=267987>
- [14] Pasichnyk, H. P. (2015). Osoblyvosti kisnevogo balansu ta tkanyynogo dihannya pru chirurgichnomu likuvanni adenoma gipofiza [Features of oxygen balance and tissue respiration in the surgical treatment of pituitary adenomas]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*, (7), 50-56. [In Ukrainian].
- [15] Sykes O. (2017). Metabolic oxygen requirements. *Anaesthesia*, 72(3), 415-416. <https://doi.org/10.1111/anae.13819>
- [16] Sen, O., Umutoglu, T., Aydin, N., Toptas, M., Tutuncu, A. C., & Bakan, M. (2016). Effects of pressure-controlled and volume-controlled ventilation on respiratory mechanics and systemic stress response during laparoscopic cholecystectomy. *SpringerPlus*, 5, 298. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1963-5>

Вплив гіпербілірубінемії на інтенсивність болю у хворих на рак панкреатобіліарної зони протягом періопераційного періоду

П. Т. Муравйов  *1,2,A-D, Б. С. Запорожченко  1,2,A,E,F, І. Є. Бородаєв  1,2,B,D,
К. П. Кірпічнікова  1,2,C,D,E, В. Г. Шевченко  1,2,B,C, В. Б. Волков  1,B,C, Хархурі Макрем  1,B

¹Одеський національний медичний університет, Україна, ²КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінювання впливу гіпербілірубінемії на вираженість больового синдрому у хворих на рак панкреатобіліарної зони протягом періопераційного періоду.

Матеріали та методи. Проаналізували результати хірургічного лікування 218 хворих на рак панкреатобіліарної зони, що ускладнений розвитком синдрому механічної жовтяниці. Пацієнтам виконали панкреатодуоденальну резекцію. Вираженість больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою, а також застосовуючи субшкали опитувальників EORTC QLQ-C30 і SF-36.

Результати. На момент надходження у стаціонар у пацієнтів рівень загального білірубину становив $274,3 \pm 5,9$ мкмоль/л, прямого $-211,2 \pm 2,2$ мкмоль/л, непрямого $-63,4 \pm 2,6$ мкмоль/л. Інтенсивність больового синдрому на час надходження у стаціонар становила $4,9 \pm 0,4$ бала. У ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періодах інтенсивність болю відповідно зменшувалася з $6,4 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,4$ бала.

Висновки. Зіставляючи інтенсивність больового синдрому та рівень холемії, встановили сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,74$).

Ключові слова: гіпербілірубінемія, больовий синдром, підшлункова залоза, рак підшлункової залози, резекція.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 351-355

*E-mail: gemostatik@gmail.com

The effect of hyperbilirubinemia on pain intensity in patients with pancreaticobiliary cancer during perioperative period

P. T. Muraviov, B. S. Zaporozhchenko, I. Ye. Borodaiev, K. P. Kirpichnikova, V. H. Shevchenko, V. B. Volkov, Harhoury Makrem

The aim was to assess the effect of hyperbilirubinemia on the severity of pain syndrome in patients with pancreaticobiliary cancer during perioperative period.

Materials and methods. The results of surgical treatment of 218 patients with pancreaticobiliary cancer complicated by the development of mechanical jaundice syndrome, who underwent pancreaticoduodenal resection, were analyzed. The severity of pain was assessed on a visual-analog scale, as well as subscales of questionnaires EORTC QLQ-C30 and SF-36.

Results. At the time of admission to the hospital the initial level of total bilirubin was 274.3 ± 5.9 $\mu\text{mol/L}$, direct -211.2 ± 2.2 $\mu\text{mol/L}$, indirect -63.4 ± 2.6 $\mu\text{mol/L}$. The intensity of pain syndrome on admission was 4.9 ± 0.4 points. In the early, late and late postoperative period the intensity of pain decreased, respectively, from 6.4 ± 0.3 to 2.8 ± 0.4 points.

Conclusions. A strong positive correlation between the intensity of pain syndrome and the level of cholemia was determined ($r = 0.74$).

Key words: hyperbilirubinemia, pain syndrome, pancreas, pancreatic cancer, resection.

Pathologia 2020; 17 (3), 351-355

Влияние гипербилирубинемии на интенсивность боли у больных раком панкреатобилиарной зоны в течение периоперационного периода

П. Т. Муравйов, Б. С. Запорожченко, И. Е. Бородаев, Е. П. Кирпичникова, В. Г. Шевченко, В. Б. Волков, Хархури Макрем

Цель работы – оценка влияния гипербилирубинемии на интенсивность болевого синдрома у больных раком панкреатобилиарной зоны в течение периоперационного периода.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 218 больных раком панкреатобилиарной зоны, осложненного развитием синдрома механической желтухи. Пациентам выполнена панкреатодуоденальная резекция. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале, а также с использованием субшкал опросников EORTC QLQ-C30 и SF-36.

Результаты. На момент поступления в стационар у пациентов уровень общего билирубина составил $274,3 \pm 5,9$ мкмоль/л, прямого $-211,2 \pm 2,2$ мкмоль/л, непрямого $-63,4 \pm 2,6$ мкмоль/л. Интенсивность болевого синдрома на момент поступления в стационар составила $4,9 \pm 0,4$ балла. В раннем, позднем и отдаленном послеоперационном периодах интенсивность боли соответственно уменьшалась с $6,4 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,4$ балла.

Выводы. При сопоставлении интенсивности болевого синдрома и уровня холемии определена сильная положительная корреляционная связь ($r = 0,74$).

Ключевые слова: гипербилирубинемия, болевой синдром, поджелудочная железа, рак поджелудочной железы, резекция.

Патология. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 351-355

Один із найменш досліджених розділів сучасної альгології – закономірності формування больового синдрому в разі хірургічної патології підшлункової залози, беручи до уваги, що його терапія потребує мультимодального підходу, а необхідність залучення медикаментозних і хірургічних засобів для його контролю часто ігнорують [1,2].

Рак підшлункової залози (РПЗ) за частотою посідає 12 місце серед найпоширеніших онкозахворювань у чоловіків, 11 місце – в жінок. У 2018 р. у світі зареєстрували 460 000 нових випадків РПЗ. За даними World Cancer Research Fund, найвищі рівні поширеності РПЗ у світі виявлені в Угорщині (10,8 випадку на 100 000 населення на рік), Уругваї (10,7 на 100 000), Молдові (10,5 на 100 000 населення). За даними Національного канцер-реєстру, в Україні у 2018 р. стандартизований світовий показник захворюваності становив для загальної популяції 6,7 випадку на 100 000 населення (відповідає українському національному 11,2), патологію частіше діагностували в чоловіків (9,2 випадку), ніж у жінок (4,2 випадку на 100 000 населення) [3].

Виразений больовий синдром зареєстрований у 80 % хворих на РПЗ. Нині питання щодо альгогенезу в разі РПЗ залишаються предметом наукової дискусії. Так, обговорюють вплив гіпербілірубінемії при механічній жовтяниці на вираженість больового синдрому [4,5].

Мета роботи

Оцінювання впливу гіпербілірубінемії на вираженість больового синдрому у хворих на рак панкреатобіліарної зони протягом періопераційного періоду.

Матеріали і методи дослідження

В основі дослідження – аналіз результатів хірургічного лікування 218 хворих на РПЗ, що ускладнений розвитком синдромом механічної жовтяниці.

Більшість хворих надходили з вираженими ознаками механічної жовтяниці. Чимало пацієнтів зверталися за медичною допомогою тільки через 7–10 днів після проявів зовнішніх ознак біліарної обструкції. Середній вік хворих становив $49,1 \pm 3,6$ року, що свідчить про превалювання цього захворювання у хворих працездатного віку й показує соціально-економічний характер порушеної проблеми. Обстежили 141 (51,8 %) чоловіка, 131 (48,2 %) жінку.

У доопераційному періоді для дообстеження всім хворим виконали загальноприйнятні клініко-лабораторні й інструментальні дослідження. Обов'язково виконували КТ і МРТ у режимі холангіопанкреатографії для оцінювання резектабельності. Дослідження рівня холемії здійснили всім пацієнтам у динаміці, застосувавши колориметричний метод. Результати комплексної діагностики хворих наведені в таблиці 1.

Для визначення впливу декомпресійних заходів на інтенсивність холемії та больового синдрому загальну вибірку пацієнтів рандомізовано поділили на дві групи: в основну включили 101 (46,3 %) пацієнта, яким підготовку до панкреатодуоденальної резекції (ПДР)

виконали за авторським алгоритмом із залученням консервативних заходів експрес-детоксикації та декомпресії жовчовивідних шляхів; у контрольну групу – 117 (53,7 %) пацієнтів, підготовка яких передбачала лише консервативну терапію, а декомпресію біліарної гіпертензії не виконували.

Більшість – хворі з ІА, ІВ та ІІІ стадіями онкопроцесу (табл. 2).

Усі хворі отримали радикальне оперативне втручання в обсязі панкреатодуоденальної резекції (табл. 3). Пацієнтів прооперували в хірургічному відділенні КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР (2007–2019 рр.).

Вираженість больового синдрому на передопераційному етапі та після лікування оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), а також застосовуючи субшкали опитувальників EORTC QLQ-C30 і SF-36. Термін катамнестичного спостереження – 12 місяців.

Статистичне опрацювання виконали методами непараметричної статистики за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США, ліцензійний номер JPZ706E091603APACA-1). Дані наведені як $M \pm m$, де M – вибіркове середнє, а m – стандартна помилка середнього. Статистичну значущість різниці між незалежними групами перевіряли за допомогою критерію Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз виконали на основі рангового критерію кореляції Спірмена.

Результати

Оцінюючи динаміку рівня білірубінемії на різних етапах спостереження, встановили: на час надходження у стаціонар у пацієнтів основної групи рівень загального білірубіну в основній групі становив $274,3 \pm 5,9$ мкмоль/л, прямого – $211,2 \pm 2,2$ мкмоль/л, непрямого – $63,4 \pm 2,6$ мкмоль/л. У контрольній групі вихідні рівні холемії зіставні: загального білірубіну – $270,6 \pm 4,6$ мкмоль/л, прямого – $206,3 \pm 2,4$ мкмоль/л, непрямого – $64,1 \pm 2,6$ мкмоль/л (рис. 1). Надалі реєстрували поступове зниження вмісту білірубіну.

Завдяки дотриманню авторського алгоритму детоксикації із застосуванням переопераційної біліарної декомпресії у хворих основної групи на третій день рівень білірубінемії дорівнював $185,1 \pm 2,4$ мкмоль/л, на п'ятий день після оперативного втручання – $163,2 \pm 2,6$ мкмоль/л, напередодні ПДР – $112,3 \pm 2,7$ мкмоль/л. У контрольній групі, де дотримувалися звичайного обсягу підготовки хворих до радикального оперативного втручання, рівень загального білірубіну на третій день становив $258,4 \pm 2,9$ мкмоль/л, на п'ятий – $222,2 \pm 3,8$ мкмоль/л, напередодні ПДР – $198,3 \pm 3,3$ мкмоль/л.

Зміни вмісту прямого та непрямого білірубіну відповідні, напередодні операції в основній групі показники становили $79,0 \pm 1,6$ мкмоль/л і $33,3 \pm 0,9$ мкмоль/л. У контрольній групі напередодні оперативного втручання ці показники дорівнювали $150,7 \pm 2,3$ мкмоль/л і $47,6 \pm 1,8$ відповідно. Отже, в основній групі після декомпресії декремент рівня загального білірубіну становив $\Delta = -59,1$ %, прямого

білірубину – $\Delta = -62,5\%$, непрямого – $\Delta = -47,6\%$. У групі контролю напередодні ПДР декремент рівня загального білірубину дорівнював $\Delta = -26,7\%$, прямого білірубину – $\Delta = -27,2\%$, а непрямого – $\Delta = -25,0\%$.

Після ПДР декремент білірубінемії в обох групах не перевищував 40% і становив в основній групі $32,7 \pm 2,8\%$, у групі контролю – $27,4 \pm 1,6\%$.

Больовий синдром у всіх обстежених пов'язаний з інтрапанкреатичною внутрішньопротоковою гіпертензією, залученням у фіброзно-дегенеративний і параканкротозний процеси перипанкреатичних магистральних складових червоного нервового сплетіння.

Інтенсивність больового синдрому на час надходження у стаціонар становила $4,9 \pm 0,4$ і $5,7 \pm 0,2$ бала в основній і контрольній групі відповідно. Завдяки передопераційній підготовці зареєстрували зменшення інтенсивності болю за ВАШ ($4,5 \pm 0,4$ бала в основній групі, $5,4 \pm 0,3$ бала в контрольній), показники за субшкалами болю опитувальників EORTC QLQ-C30 і SF-36 близькі до нормальних (табл. 4).

У ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періоді (після ПДР) в основній групі інтенсивність болю зменшувалася: $6,4 \pm 0,3$ бала, $5,1 \pm 0,4$ бала, $2,8 \pm 0,4$ бала відповідно за періодами. У контрольній групі зменшення інтенсивності за періодами: $8,6 \pm 0,4$ бала, $6,7 \pm 0,5$ бала, $3,1 \pm 0,2$ бала відповідно за ВАШ.

Тенденції, що наведені, притаманні майже всьому терміну катамнестичного спостереження. Втім, за даними таблиці 4, після оперативного лікування біль повністю не зник. Протягом катамнестичного спостереження виникнення болю у хворих обох груп мало здебільшого постспрандіальний характер або пов'язане з порушенням режиму дозованого фізичного навантаження. На нашу думку, збереження низькоінтенсивного болю постспрандіального характеру впродовж першого року після лікування можна пояснити операційною травмою та формуванням патологічного патерну у ЦНС.

Оцінюючи тривалість інтенсивного больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді (як результат травматизації тканин і структур, скомпрометованих холемією), встановили: в основній групі цей період коротший ($6,4 \pm 0,2$ доби), ніж у контрольній ($9,9 \pm 0,3$ доби). В окремих випадках тривалість больового синдрому в катамнестичному періоді після ПДР була значно більшою, ніж наведені показники, біль реєстрували протягом кількох місяців, хоча за інтенсивністю він був суттєво меншим ($2,8 \pm 0,4$ і $3,1 \pm 0,2$ бала за ВАШ в основній і контрольній групі відповідно). Здебільшого ці випадки зареєстрували в контрольній групі.

Порівнюючи інтенсивність больового синдрому та рівень холемії, виявили сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,74$). Втім, не вважаємо саме рівень холемії визначальним фактором у формуванні больового синдрому, але підвищений рівень холемії поглиблює та пролонгує больові відчуття. Долоорогнез при хірургічній патології підшлункової залози, що супроводжується механічною жовтяницею, складний. Крім суто анатомічних чинників, як-от особливостей вегетативної інервації ПЗ, важливу роль відіграють

Таблиця 1. Поділ хворих залежно від патоморфологічного типу пухлини

Результат патогістологічного дослідження	Кількість хворих, n (%)	
	Основна група, n = 101	Контрольна група, n = 117
Рак голівки підшлункової залози:	81 (80,2 %)	93 (79,5 %)
протоковий рак (n = 152)	68	84
ацинарний рак (n = 13)	8	5
цистаденокарцинома (n = 4)	1	3
карциноід (n = 5)	4	1
Рак Фатерового соска:	12 (11,9 %)	8 (6,8 %)
інтестинальний тип	8	6
панкреатобіліарний тип	4	2
Рак дистального відділу холедоха (n = 24)	8 (7,9 %)	16 (13,7 %)

Таблиця 2. Поділ хворих залежно від стадії онкопроцесу

Стадія основного захворювання	Основна група, n = 101	Контрольна група, n = 117
0 (T _{is} N ₀ M ₀)	–	–
IA (T ₁ N ₀ M ₀)	–	–
IB (T ₂ N ₀ M ₀)	10	4
IIA (T ₃ N ₀ M ₀)	18	19
IIB (T ₁₋₃ N ₁ M ₀)	44	76
III (T ₄ N ₀₋₂ M ₀)	21	12
IV (T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₁)	8	6

Таблиця 3. Варіанти виконання реконструктивного етапу ПДР

Варіант формування ПДА	Основна група, n = 101	Контрольна група, n = 117
Термінолатеральний анастомоз за Уїплом	–	24
Термінотермінальний анастомоз за Шалімовим–Копчаком	–	22
Панкреатоєюноанастомоз із накладання дуктомукозного анастомозу в дуплікатуру клубової кишки	62	44
Панкреатогастроанастомоз з інвагінацією	19	16
Панкреатогастроанастомоз підшлункової залози із зануренням кукиси у «рукав», що викроїли з великої кривизни шлунка	20	12

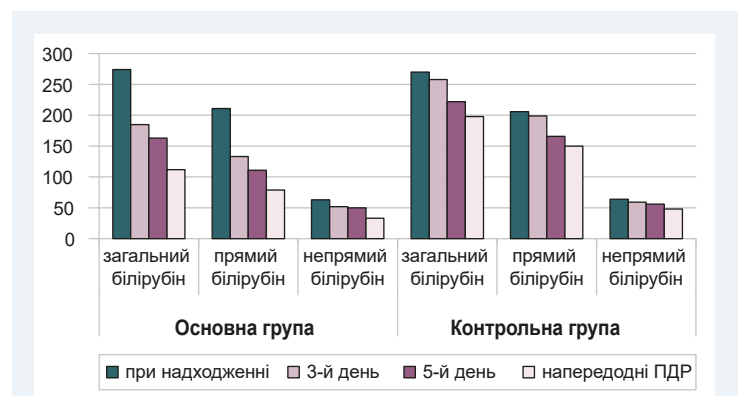


Рис. 1. Динаміка білірубінемії у хворих протягом підготовки до радикального оперативного втручання.

імунні механізми. У нормі імунна система сприяє нівелюванню патологічних змін у паренхімі підшлункової залози. Однак під час хронічного запалення каскади активованих цитокінів можуть впливати на перцепцію

Таблиця 4. Динаміка вираженості болю в пацієнтів

Шкали	Під час госпіталізації		Перед ПДР		Період після ПДР, ранній (пізній)		Катамнез	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
ВАШ, бали (max = 10)	4,9 ± 0,4	5,7 ± 0,2	4,5 ± 0,4	5,4 ± 0,3	6,4 ± 0,3 (5,1 ± 0,4)	8,6 ± 0,4 (6,7 ± 0,5)	2,8 ± 0,4*	3,1 ± 0,2*
EORTC, бали (max = 4)	2,3 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,6 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,2
SF-36, бали (max = 100, min = 0)	44,4 ± 3,2	39,2 ± 3,2	46,5 ± 4,2	38,4 ± 3,6	57,8 ± 3,4	63,2 ± 3,5	49,9 ± 3,6	42,7 ± 1,9

*: статистично вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$).

болю, бо не тільки не зменшують вираженість запалення, але й зумовлюють виникнення проліферативних змін. У випадку з РПЗ функція імунної системи змінена, внаслідок чого можуть продукуватися різні медіатори запалення, що також впливають на ноцицепцію.

Обговорення

Вісцеральний біль, притаманний хірургічній патології підшлункової залози, має такі важливі характеристики: виникає не в усіх внутрішніх органах, не пов'язаний із травмою (до операції), емоційно забарвлений, дифузний і погано локалізований, передбачає інтенсивні рухові, вегетативні реакції.

Для болю при хронічному панкреатиті, безумовно, притаманні всі риси вісцерального болю: зазвичай проєктується на черевну стінку в більш ніж одній локації, виникає в епігастрії, іррадіює у спину, праве або ліве під掖ер'я.

Пацієнти описують біль як сильний, постійний і невпинний. Деякі описують його як «гризучий», «щемлячий» або «зубний» біль. Зазвичай він посилюється після їди та супроводжується постпрандіальною нудотою та блювотою. Пацієнти з хронічним панкреатитом часто уникають регулярного приймання їжі, боячись болю, що з ним пов'язаний. Мальабсорбція та екзокринна недостатність, що прогресують, на тлі обтураційної жовтяниці викликають тривожність, яку пацієнти відчують, очікуючи на появу болю. Тому не дивно, що багато хворих на хронічний панкреатит недоїдають.

Автономні та рухові симптоми зазвичай супроводжують нудоту. Спінтілість, спастичні розлади кишечника, серцебиття, здуття живота та м'язові спазми – часті супутні симптоми за наявності хронічного панкреатиту (ХП). На жаль, нейропатичний компонент болю при хронічному панкреатиті здебільшого діагностують недостатньо, через що лікування відбувається не в повному обсязі. Характеристики сильного, раптового, несподіваного болю, який відчувають усі пацієнти з хронічним панкреатитом, не відрізняються від тих, що наявні в разі багатьох інших невропатичних больових синдромів.

Як і інші дослідники, спостерігали дві типові картини болю при хронічному панкреатиті. Больовий синдром I типу наявний при загостреннях ХП, він нетривалий, а епізоди тривають менше ніж 10 днів, розділені довгими безболісними інтервалами від кількох місяців до року. Майже всі ці пацієнти потребують госпіталізації. Больовий синдром II типу характеризується тривалими періодами постійних болів, які можуть тривати місяцями, з епізодами посилення інтенсивності. Зазвичай ці пацієнти потрапляють до лікарні, але тривале перебу-

вання не рекомендоване, якщо не розвиваються нові ускладнення, як-от гостре запалення, псевдокіста, холестаза, непрохідність кишечника або погіршення протокової гіпертензії. Основна тактика у разі такого типу больового синдрому – якісне знеболення. За наявності ускладненого ХП альтернативи оперативному втручанню, як правило, немає.

Паліативні втручання, як-от торакоскопічна симпатектомія або блокада черевного сплетення, не поширені. Натомість набувають популярності ендоскопічні втручання, які недостатньо ефективні в пацієнтів із хронічним панкреатитом малих проток, але їх успішно застосовують у хворих з ураженням великих проток.

Щодо особливостей больового синдрому в післяопераційному періоді у пацієнтів із РПЗ, то набагато важливішим у ньому є нейропатичний компонент. З іншого боку, у разі ХП наявні також ознаки специфічної невропатії підшлункової залози, і вона викликана не тільки безпосередніми механічними впливами (компресія, фібротизація тканин, що оточують нервові стовбури), а насамперед імунними механізмами.

Висновки

1. Больовий синдром – несприятливий предиктор поширення патологічного процесу на навколопанкреатичні магістральні структури.
2. Інтенсивність больового синдрому корелює з рівнем холемії.
3. Оперативне лікування зляканих новоутворень панкреатобілярної зони, що ускладнені обтураційною жовтяницею, зменшує інтенсивність болю пропорційно рівню гіпербілірубінемії, але не усуває його повністю.
4. Високі показники холемії в передопераційному періоді істотно впливають на тривалість та інтенсивність больового синдрому в ранньому та пізньому післяопераційному періодах, а їхня правильна корекція в передопераційному періоді дає змогу поліпшити якість життя пацієнта після оперативного втручання.
5. Збереження низькоінтенсивного болю постпрандіального характеру впродовж першого року після лікування може пояснюватися операційною травмою та формуванням патологічного патерну в центральній нервовій системі.

Перспективи подальших досліджень. Результати не лише підкреслюють багатоаспектність проблеми патофізіологічних основ виникнення болю у хворих із пухлинами панкреатобілярної зони, в яких зареєстрований супутній синдром обтураційної жовтяниці, але і стимулюють до пошуку нових підходів до її хірургічного розв'язання.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ОНМедУ «Пошук, розробка і впровадження новітніх методів профілактики і лікування хірургічних та онкологічних захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони та шлунково-кишкового тракту» (№ держреєстрації 0109U008575).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 23.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 27.11.2020

Відомості про авторів:

Муравйов П. Т., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, Одеський національний медичний університет; лікар-хірург, КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7733-885X](https://orcid.org/0000-0001-7733-885X)

Запорожченко Б. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії № 2, Одеський національний медичний університет; лікар-хірург, КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0655-6539](https://orcid.org/0000-0003-0655-6539)

Бородаєв І. Є., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, Одеський національний медичний університет; лікар-хірург, КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0859-2499](https://orcid.org/0000-0002-0859-2499)

Кірпи́чнікова К. П., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Одеський національний медичний університет; КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6737-8759](https://orcid.org/0000-0002-6737-8759)

Шевченко В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, Одеський національний медичний університет; лікар-хірург, КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7849-4897](https://orcid.org/0000-0001-7849-4897)

Волков В. Б., асистент каф. хірургії № 2, Одеський національний медичний університет; КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0566-313X](https://orcid.org/0000-0003-0566-313X)

Хархури Макрем, аспірант каф. хірургії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3793-2517](https://orcid.org/0000-0003-3793-2517)

Information about authors:

Muraviov P. T., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery № 2, Odesa National Medical University; Municipal Uncommercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine.

Zaporozhchenko B. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery № 2, Odesa National Medical University; Municipal Uncommercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine.

Borodaiev I. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Surgery № 2, Odesa National Medical University; Municipal Uncommercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of Odesa regional council, Odesa, Ukraine.

Kirpichnikova K. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Odesa National Medical University; Municipal Uncommercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine.

Shevchenko V. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery № 2, Odesa National Medical University; Municipal Uncommercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine.

Volkov V. B., MD, Assistant of the Department of Surgery № 2, Odesa National Medical University; Municipal Uncommercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine.

Harhoury Makrem, Postgraduate Student of the Department of Surgery № 2, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Сведения об авторах:

Муравьев П. Т., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии № 2, Одесский национальный медицинский университет; врач-хирург, КНП «Одесский областной клинический медицинский центр» ООР, Украина.

Запорожченко Б. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. хирургии № 2, Одесский национальный медицинский университет; КНП «Одесский областной клинический медицинский центр» ООР, Украина.

Бородаев И. Е., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии № 2, Одесский национальный медицинский университет; врач-хирург, КНП «Одесский областной клинический медицинский центр» ООР, Украина.

Кирпичникова Е. П., канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Одесский национальный медицинский университет; КНП «Одесский областной клинический медицинский центр» ООР, Украина.

Шевченко В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии № 2, Одесский национальный медицинский университет; врач-хирург, КНП «Одесский областной клинический медицинский центр» ООР, Украина.

Волков В. Б., ассистент каф. хирургии № 2, Одесский национальный медицинский университет; КНП «Одесский областной клинический медицинский центр» ООР, Украина.

Хархури Макрем, аспирант каф. хирургии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms / R. B. Fillingim, J. D. Loeser, R. Baron, R. R. Edwards. *The journal of pain*. 2016. Vol. 17, Iss. 9, Suppl. P. T10-T20. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.010>
- [2] Koulouris A. I., Banim P., Hart A. R. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Digestive diseases and sciences*. 2017. Vol. 62, Iss. 4. P. 861-870. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4488-z>
- [3] Cancer in Ukraine, 2018-2019. Occupation, death, demonstration of oncological service / Ukrainian cancer registry statistics. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*. 2020. Vol. 21. P. 30-31. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/PDF_E/30-31-podg.pdf
- [4] Simple Biomarkers During the Last Month of Life of Terminal Cancer Patients: A Sequential Study / I. C. Hwang, Y. Park, Y. J. Lee, H. Y. Ahn. *Journal of pain and symptom management*. 2017. Vol. 53, Iss. 1. P. e1-e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.08.021>
- [5] Factors influencing the prescribed dose of opioid analgesics in cancer patients / M. Hashimoto, K. Aogaki, C. Numata et al. *Journal of opioid management*. 2020. Vol. 16, Iss. 4. P. 247-252. <https://doi.org/10.5055/jom.2020.0578>

References

- [1] Fillingim, R. B., Loeser, J. D., Baron, R., & Edwards, R. R. (2016). Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *The journal of pain*, 17(9 Suppl), T10-T20. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.010>
- [2] Koulouris, A. I., Banim, P., & Hart, A. R. (2017). Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Digestive diseases and sciences*, 62(4), 861-870. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4488-z>
- [3] Ukrainian cancer registry statistics. (2020). Cancer in Ukraine, 2018-2019. Occupation, death, demonstration of oncological service. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine* (Vol. 21, pp. 30-31). http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/PDF_E/30-31-podg.pdf
- [4] Hwang, I. C., Park, Y., Lee, Y. J., & Ahn, H. Y. (2017). Simple Biomarkers During the Last Month of Life of Terminal Cancer Patients: A Sequential Study. *Journal of pain and symptom management*, 53(1), e1-e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.08.021>
- [5] Hashimoto, M., Aogaki, K., Numata, C., Moriwaki, K., Matsuda, Y., Ishii, R., Tanaka, I., & Okamoto, Y. (2020). Factors influencing the prescribed dose of opioid analgesics in cancer patients. *Journal of opioid management*, 16(4), 247-252. <https://doi.org/10.5055/jom.2020.0578>

Наш опыт применения одностороннего бипортального эндоскопического поясничного межтелового спондилодеза (UBLIF) и заднего поясничного межтелового спондилодеза (PLIF) в лечении пациентов со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника

Я. В. Фищенко^{1,A,D}, И. В. Рой^{1,E}, А. А. Владимиров^{2,F}, Л. Д. Кравчук^{3,A},
Р. И. Блонский^{1,E}

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев, ²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, ³Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова:
односторонний бипортальный эндоскопический поясничный межтеловый спондилодез, задний поясничного межтеловый спондилодез.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 356-362

*E-mail:
fishchenko@gmail.com

Помимо эндоскопической дискэктомии пациентам со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника довольно часто выполняют эндоскопическую декомпрессию и/или стабилизацию. Спинальная эндоскопическая хирургия обладает рядом преимуществ относительно открытых операций, однако отсутствие различий в отдаленных клинических результатах, маленькое рабочее пространство с ограниченным полем зрения и большая кривая обучения по сравнению с обычными операциями являются недостатками эндоскопических операций на позвоночнике.

Цель работы – сравнить клинические и рентгенологические результаты применения одностороннего бипортального эндоскопического трансфораминального спондилодеза (UBLIF) и обычного заднего поясничного межтелового спондилодеза (PLIF), используя данные годовичного периода наблюдения.

Материалы и методы. Операция методом UBLIF выполнена 25 пациентам (возраст – 68 ± 8 лет), методом PLIF – 31 больному (66 ± 9 лет) на одном пояснично-крестцовом уровне (период наблюдения – 1 год). Оценивали периоперационные данные, клинические результаты (уровень боли в спине и ногах по ВАШ (см), уровень нарушения жизнедеятельности с использованием опросника Освестри (Oswestry Disability Index (ODI, %)).

Результаты. Проведен анализ эффективности двух методик – одностороннего бипортального эндоскопического поясничного межтелового спондилодеза (UBLIF) и традиционного заднего поясничного межтелового спондилодеза (PLIF). Оценка боли в спине: значительное улучшение через 1 неделю после операции отмечено в группе UBLIF ($3,8 \pm 1,0$ см), а в группе PLIF динамика была незначительна ($5,2 \pm 1,1$ см); показатель боли в спине в группе PLIF значительно улучшился только через 1 год (PLIF – $3,4 \pm 1,4$ см, UBLIF – $3,1 \pm 0,8$ см). Оценивая качество жизни по опроснику Освестри (Oswestry Disability Index, ODI), положительную динамику наблюдали на протяжении 1 года наблюдений в обеих группах (UBLIF – $32,7 \pm 5,6$ %, PLIF – $29,2 \pm 10,1$ %), существенных различий по частоте осложнений между группами не было.

Выводы. UBLIF менее инвазивна в сравнении с PLIF, но UBLIF требует больше времени для проведения операции, чем PLIF. Преимущество операции методом PLIF – меньшая длительность; недостаток – большее количество пациентов, нуждающихся в гемотрансфузии, чем при операции UBLIF.

Ключові слова:
однобічний біпортальний ендоскопічний поперековий міжтіловий спонділодез, задній поперековий міжтіловий спонділодез.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 356-362

Наш досвід застосування одностороннього біпортального ендоскопічного поперекового міжтілового спондилодезу (UBLIF) і заднього поперекового міжтілового спондилодезу (PLIF) у лікуванні пацієнтів зі стенозом хребетного каналу поперекового відділу хребта

Я. В. Фищенко, И. В. Рой, О. А. Владимиров, Л. Д. Кравчук, Р. И. Блонский

Крім ендоскопічної дискектомії пацієнтам зі стенозом хребетного каналу поперекового відділу хребта доволі часто виконують ендоскопічну декомпресію і/або стабілізацію. Спинальна ендоскопічна хірургія має низку переваг щодо відкритих, але відсутність відмінностей за віддаленими клінічними результатами, малий робочий простір з обмеженим полем зору та велика крива навчання порівняно зі звичайними операціями є недоліками ендоскопічних операцій на хребті.

Мета роботи – порівняти клінічні й рентгенологічні результати застосування однобічного біпортального ендоскопічного трансфораминального спондилодезу (UBLIF) і звичайного заднього поперекового міжтілового спондилодезу (PLIF), використовуючи дані річного періоду спостереження.

Матеріали та методи. Операцію методом UBLIF виконали 25 пацієнтам (вік – 68 ± 8 років), методом PLIF – 31 пацієнту (66 ± 9 років) на одному попереково-кривому рівні (період спостереження – 1 рік). Оцінювали періопераційні

дані, клінічні результати (рівень болю у спині, ногах за ВАШ (см), рівень порушення життєдіяльності, використовуючи опитувальник Освестрі (Oswestry Disability Index (ODI, %)).

Результати. Проаналізували ефективність двох методик – однобічного біпортального ендоскопічного поперекового міжтілового спондиллодезу (UBLIF) і традиційного заднього поперекового міжтілового спондиллодезу (PLIF). Оцінювання болю у спині: істотне поліпшення через 1 тиждень після операції спостерігали у групі UBLIF ($3,8 \pm 1,0$ см), а у групі PLIF динаміка незначна ($5,2 \pm 1,1$ см); показник болю у спині у групі PLIF суттєво покращився тільки через 1 рік (PLIF – $3,4 \pm 1,4$ см, UBLIF – $3,1 \pm 0,8$ см). Оцінюючи якість життя, позитивну динаміку за опитувальником Освестрі (Oswestry Disability Index, ODI) спостерігали протягом 1 року в обох групах (UBLIF – $32,7 \pm 5,6$ %, PLIF – $29,2 \pm 10,1$ %), істотних відмінностей за частотою ускладнень між групами не було.

Висновки. UBLIF менш інвазивна порівняно з PLIF, але UBLIF потребує більше часу для виконання операції, ніж PLIF. Перевага операції методом PLIF – менша тривалість, недолік – більша кількість пацієнтів, які потребують гемотрансфузії, ніж при операції UBLIF.

Our experience with the use of unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion (UBLIF) and posterior lumbar interbody fusion (PLIF) in the treatment of patients with spinal stenosis of the lumbar spine

Ia. V. Fishchenko, I. V. Roy, O. A. Vladymirov, L. D. Kravchuk, R. I. Blonskyi

In addition to endoscopic discectomy, patients with stenosis of the spinal canal of the lumbar spine quite often undergo endoscopic decompression and / or stabilization. Spinal endoscopic surgery has several advantages compared to open operations, however, the lack of differences in long-term clinical results, a small workspace with a limited field of view and a large learning curve compared to conventional operations are disadvantages of endoscopic spinal surgery.

The aim of the study was to compare the clinical and radiological results of unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion (UBLIF) versus conventional posterior lumbar interbody fusion (PLIF) using data from a one-year follow-up period.

Material and methods. 25 patients underwent surgery using the UBLIF method (age 68 ± 8 years) and 31 patients underwent surgery using the PLIF method (66 ± 9 years) at one lumbosacral level (observation period – 1 year). Perioperative data, clinical results (the level of pain in the back and legs according to VAS (cm), and the level of disability – using the Oswestry Disability Index (ODI, %)) were evaluated.

Results. In our study, we analyzed the effectiveness of two methods: unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion (UBLIF) and traditional posterior lumbar interbody fusion (PLIF). Assessment of back pain: a significant improvement 1 week after surgery was observed in the UBLIF group (3.8 ± 1.0 cm), while in the PLIF group the dynamics was insignificant (5.2 ± 1.1 cm); the index of back pain in the PLIF group significantly improved only after 1 year (in PLIF – 3.4 ± 1.4 cm, in UBLIF – 3.1 ± 0.8 cm). Assessing the quality of life, positive dynamics by Oswestry Disability Index (ODI) was observed during 1 year of observation in both groups (UBLIF 32.7 ± 5.6 %, in PLIF 29.2 ± 10.1 %), no significant differences in the frequency of complications between the groups were revealed.

Conclusions. UBLIF is less invasive compared to PLIF, however, UBLIF requires more time for surgery than PLIF. When performing PLIF surgery, the positive aspect is shorter surgery time, negative – a greater number of patients requiring blood transfusion than with UBLIF surgery.

Key words:

unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion, posterior lumbar interbody fusion.

Pathologia

2020; 17 (3), 356-362

Для того, чтобы минимизировать травматичность тканей, все чаще операции на позвоночнике выполняют эндоскопически. Спинальная эндоскопическая хирургия обладает рядом преимуществ в сравнении с открытыми операциями, а именно характеризуется меньшим уровнем кровотечений, более коротким сроком пребывания пациента в стационаре, меньшим размером раны и меньшей травматизацией тканей [2,3,5,15,16]. Отсутствие различий в отдаленных клинических результатах, маленькое рабочее пространство с ограниченным полем зрения и большая кривая обучения по сравнению с обычными операциями – недостатки эндоскопических операций на позвоночнике [4,6,7]. В дополнение к эндоскопической дискэктомии пациентам со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника довольно часто проводят эндоскопическую декомпрессию и/или стабилизацию. Однако поле зрения при таких операциях довольно ограничено, а методы использования специальных инструментов для однопортальной системы затрудняют изучение и практику обычной

эндоскопии. Стабилизация поясничного отдела с использованием однопортальной эндоскопии имеет ограничение в отношении размера кейджа, поскольку кейдж должен проходить через рабочую канюлю [19].

В последнее время для спинальной декомпресии [8,17] и стабилизации [6] широко применяют одностороннюю бипортальную эндоскопию (UBE). Межтеловый спондиллодез поясничного отдела позвоночника посредством UBE (UBLIF) осуществляют через рабочий канал, а не через канюлю. По этой причине рабочее пространство UBLIF достаточно велико, чтобы ввести межпозвоночный кейдж любого размера.

Цель работы

Сравнить клинические и рентгенологические результаты применения одностороннего бипортального эндоскопического трансфораминального спондиллодеза (UBLIF) и обычного заднего поясничного межтелового спондиллодеза (PLIF), используя данные годового периода наблюдения.

Материалы и методы исследования

UBLIF выполнена 25 пациентам, операция PLIF – 31 больному. В каждую группу исследования вошли пациенты с наличием в анамнезе стеноза поясничного отдела позвоночника, спондилолистеза и грыжи межпозвоночного диска с последующим развитием компрессии нервных структур (табл. 1).

Критерии включения в группу исследования: операция на одном пояснично-крестцовом уровне в течение 2018–2019 гг.; дальнейшее наблюдение в течение не менее 1 года после операции; прохождение анкетирования по ВАШ и опроснику Oswestry до операции и на этапах наблюдения.

Методика проведения UBLIF. Операцию проводили в положении пациента лежа на животе под общей анестезией. Разметку проводили под рентгенологическим контролем. Верхний порт для одностороннего бипортального эндоскопического трансфораминального спондилодеза поясничного отдела (UBLIF) располагали на уровне нижнего края корня дужки на уровне нижнего фасеточного сустава вышележащего позвонка. Хирургическая процедура аналогична малоинвазивной операции TLIF. Артроскопический бур, кусачки Керрисона и остеотом применяли для ипсилатеральной интерламинотомии с последующей фасетэктомией. После ипсилатеральной интерламинотомии и фасетэктомии при необходимости проводили контралатеральную интра- и субламинарную декомпрессию. Костные фрагменты, взятые во время процедуры, использовали для межтеловой костной пластики. При недостаточном количестве трансплантата проводили дополнительный его забор из гребня подвздошной кости. После частичной резекции ипсилатерального фасеточного сустава и части желтой связки освобождали пространство между выходящим и проходящим корешками спинномозговых нервов. Разрез межпозвоночного диска проводили между выходящим и проходящим корешками с использованием радиочастотного электрода или артроскопического ножа. Далее выполняли дискэктомию с помощью конхотомов и специальных юреток. После удаления диска проводили тщательную очистку замыкательных пластинок с обнажением субхондральной кости под контролем артроскопа. С помощью специальной лейки на место диска вводили костные трансплантаты с последующим введением трансфораминального межтелового кейджа. От повреждения корешки защищали при помощи специальных корешковых ретракторов. В обязательном порядке процедуру дополняли установкой чрескожных транспедикулярных винтов.

Хирургическая методика PLIF. В положении лежа на животе под общей анестезией выполняли обычный срединный разрез. После отсечения мышц проводили двустороннюю декомпрессию. После аннулотомии оголяли замыкательные пластины, вместе с введением кейджа с каждой стороны через окно аннулотомии вводили подготовленные костные трансплантаты. Процедуру завершали установкой транспедикулярных винтов.

В данном исследовании оценивали четыре параметра сравнения групп UBLIF и PLIF: операционные

параметры, клинические результаты, хирургические осложнения и рентгенологические результаты. Операционные параметры двух процедур оценивали по показателям: время операции [1] и показатель необходимости в гемотрансфузии. Клинические результаты оценивали при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ, для оценки боли в спине и ногах), уровень нарушения жизнедеятельности – с использованием опросника Освестри (ODI) до операции, через неделю и год после операции. Хирургические осложнения оценивали по показателям: частота интраоперационного разрыва дуральной оболочки, частота повреждения нервного корешка, повторные операции по причине гематомы и инфекции (в течение года после операции). Анализ рентгенологических результатов предусматривал определение частоты смещения кейджа, ослабления фиксации винтов, а также оценивали спондилодез сегмента с помощью послеоперационной рентгенограммы через 1 год после операции. С использованием оценки спондилодеза по системе Bridwell определяли три степени: точный спондилодез (I), отсутствие спондилодеза (III, IV), вероятный спондилодез (II), [13].

Статистический анализ материалов исследования выполнили с помощью программы MedStat методами описательной статистики, рассчитывая в группах исследования количественные показатели как средние выборочные значения (M) и ошибку среднего значения (m), качественные показатели представлены как частоты и их процентные соотношения. Статистическая значимость различий определена параметрическими и непараметрическими методами: между количественными показателями независимых групп – с помощью t-критерия Стьюдента, среди непараметрических методов использовали критерий U Манна–Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для анализа качественных данных использовали хи-квадрат Пирсона. Точная и вероятная степень оценки проведена с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса.

Результаты

Пациенты группы UBLIF ($n = 25$) и группы PLIF ($n = 31$) статистически не отличались по возрасту ($68,0 \pm 8,1$ года; $66,0 \pm 9,3$ года) и другим демографическим показателям (табл. 1). У 25 пациентов группы UBLIF диагностирован спондилолистез I ст., в группе PLIF у 25 больных установлен спондилолистез I степени, у 2 – II ст. по классификации Meyerding. По степени тяжести спондилолистеза в соответствии со шкалой Meyerding в двух группах статистически значимые различия не установлены (χ^2 Пирсона, $p > 0,05$) (табл. 2).

В обеих группах отмечали центральный и/или латеральный стеноз позвоночника с выраженной степенью фораминального стеноза. Степень выраженности фораминального стеноза оценивали по трем шкалам (легкий, средний и тяжелый) [14], без статистически значимых отличий между группами (табл. 2).

Время проведения операции больше в группе UBLIF (158 мин) в сравнении с группой PLIF (137 мин), $p < 0,05$. Гемотрансфузия применена в значитель-

но большем количестве случаев в группе PLIF – 6 (19,3 %), в группе UBLIF – не было ($p < 0,05$) (табл. 3).

По результатам ВАШ, с помощью которой оценивали боль в спине, в группе PLIF через неделю не отмечены значительные улучшения, однако показатель боли значительно улучшился при повторном наблюдении через 1 год после операции. В группе UBLIF показатель боли в спине по ВАШ значительно улучшился через 1 неделю. Оценивая динамику боли в ногах по ВАШ, отметили, что показатели улучшились через 1 неделю в обеих группах. Таким образом, несмотря на то, что показатель ВАШ боли в спине существенно не отличался в группах больных до и через 1 год после операции, все же послеоперационная боль в спине через 1 неделю была значительно сильнее в группе PLIF, чем в группе UBLIF.

Качество жизни и уровень трудоспособности пациентов обеих групп, оцениваемый по опроснику Освестри (Oswestry Disability Index, ODI), подтвердил значительные улучшения через 1 год после операции в обеих группах: UBLIF – $32,7 \pm 5,6$ %, PLIF – $29,2 \pm 10,1$ %, существенных различий по частоте осложнений между группами не было (табл. 4).

По частоте хирургических осложнений между двумя группами достоверные отличия не установлены (табл. 5).

Скорость спондилодеза достоверно не отличалась в группах исследования, составляя ≥ 90 %. Тем не менее случаев с точным спондилодезом было меньше в группе UBLIF – 17 (68,0 %), чем в группе PLIF – 27 (87,1 %), ($p = 0,013$), и значимо больше случаев вероятного спондилодеза было в группе UBLIF – 7 (29,2 %), чем в группе PLIF – 2 (6,9 %) (табл. 6). Показатели проседания кейджа ($p = 0,733$) и ослабления винтов ($p \geq 0,05$) были идентичны.

Обсуждение

Процедура по задней декомпрессии и спондилодез – эффективные хирургические методы лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. Открытые оперативные вмешательства с рассечением тканей могут привести к денервации параспинальных мышц, что часто вызывает появление послеоперационных болей в спине и мышечной атрофии оперированного сегмента [16].

По сравнению с открытыми операциями методика эндоскопической спинальной хирургии обладает преимуществом, которое проявляется в минимизации повреждения мышц, способствуя таким образом поддержанию стабильности позвоночно-двигательного сегмента [4,5].

В ходе исследования определили, что отсутствие случаев гемотрансфузии, меньший уровень послеоперационной боли в ближайшем периоде в группе UBLIF по сравнению с группой PLIF указывают на то, что UBLIF – менее инвазивная процедура, чем обычная декомпрессия.

В метаанализе [16], посвященном сравнению чрескожной эндоскопической поясничной дискэтомии (PELD) и открытой микродискэтомии (OMD), отмече-

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы UBLIF и PLIF

Показания, единицы измерения		UBLIF (n = 25)	PLIF (n = 31)	p, UBLIF vs. PLIF
Возраст, годы		68,0 \pm 8,1	66,0 \pm 9,3	0,194
Пол, n (%)	Муж.	10 (40)	11 (35,4)	0,308
	Жен.	15 (60)	20 (64,5)	
Время наблюдения, мес.		17,1 \pm 4,9	20,4 \pm 7,2	0,061
Диагноз, n (%)	Спинальный стеноз	3 (12,0)	3 (9,7)	0,579
	Спондилолистез	21 (84,0)	27 (87,1)	0,742
	Грыжа МПД	1 (4,0)	1 (3,2)	0,872
Уровень спондилодеза, n (%)	L3-4	4 (16,0)	4 (12,9)	0,405
	L4-5	18 (72,0)	26 (83,9)	0,281
	L5-S1	3 (12,0)	1 (3,2)	0,203

Таблица 2. Степени спондилолистеза и фораминального стеноза у пациентов двух групп

	Градация	UBLIF (n = 25)	PLIF (n = 31)	p UBLIF vs. PLIF*
Спондилолистез				
	1	21	25	0,304
	2	0	2	
	3	0	0	
	4	0	0	
Поясничный стеноз				
	легкий	0	0	N/A
	умеренный	0	0	
	тяжелый	4	4	

*: значение со статистической значимостью при $p < 0,05$

Таблица 3. Сравнение операционных параметров группы UBLIF и PLIF

Показатели, единицы измерения	UBLIF (n = 25)	PLIF (n = 31)	p, UBLIF vs. PLIF
Время операции, мин	158,2 \pm 26,7	136,6 \pm 21,5	< 0,05*
Гемотрансфузия, n (%)	0 (0%)	6 (19,3%)	< 0,05*

*: статистически значимые результаты.

но: в 4 из 7 исследований не установлены существенные отличия по показателям ВАШ боли в спине и по опроснику Освестри. Что касается послеоперационных осложнений, то показатели PELD (4,7 %) и OMD (2,3 %) также существенно не различались.

Однако в другом метаанализе [15] при сравнении клинических результатов между минимально инвазивной дискэтомией (MID) и микродискэтомией/открытой дискэтомией (MD/OD) авторы установили худшие результаты по показателям боли в ногах после MID (при наблюдении за пациентами в течение от 6 месяцев до 2 лет). Преимущество MID заключалось в более низком риске послеоперационной инфекции и более коротком периоде госпитализации по сравнению с MD/OD.

В исследовании Lee et al. [12] для оценки эффективности эндоскопической декомпрессии при центральном и латеральном стенозе (с использованием 5 исследований и продолжительностью наблюдения более 6 месяцев) общие показатели ВАШ боли в спине и ногах и ODI были лучше и превысили критерии минимальной клинически значимой разницы. Как указано в новых исследованиях, неполная декомпрессия, связанная с эндоскопической дискэтомией, аналогич-

Таблиця 4. Оценки клинических результатов лечения, M ± m

	n	Предопер.	1 неделя после операции	1 год после операции	p предопер. / послеоперац. 1 нед.	p послеоперац. 1 нед. / послеоперац. 1 год	p предоперац. / послеоперац. 1 год
UBLIF	ВАШ (спина)	25 6,0 ± 1,5	3,8 ± 1,0	3,1 ± 0,8	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	ВАШ (нижние конечности)	25 6,6 ± 1,3	3,6 ± 1,3	3,6 ± 1,0	<0,001*	>0,05	<0,001*
	ODI	25 61,9 ± 8,2		32,7 ± 5,6			<0,001*
PLIF	ВАШ (спина)	31 5,4 ± 2,0	5,2 ± 1,1	3,4 ± 1,4	>0,05	<0,001*	<0,001*
	ВАШ (нижние конечности)	31 7,0 ± 1,7	3,3 ± 1,1	3,3 ± 1,4	<0,001	>0,05	<0,001*
	ODI	31 55,7 ± 12,1		29,2 ± 10,1			<0,001*
Сравнение результатов UBLIF с PLIF							
ВАШ (спина)					>0,050	<0,01*	>0,050
ВАШ (нижние конечности)					>0,050	>0,050	>0,050
ODI							>0,050

Предопер.: предоперационный период времени; **ВАШ (спина):** визуальная аналоговая шкала для оценки боли в спине; **ВАШ (нижние конечности):** визуальная аналоговая шкала для оценки боли в ногах; *: значение p со статистической значимостью (p < 0,05).

Таблиця 5. Хирургические осложнения в группах, n (%)

Осложнения	UBLIF (n = 25)	PLIF (n = 31)	P UBLIF vs. PLIF
Дуральный разрыв	1 (4,0)	1 (3,2)	0,631
Повреждение нервного корешка	0 (0)	1 (3,2)	0,306
Гематома	1 (4,0)	1 (3,2)	0,902
Инфекция	1 (4,0)	2 (6,4)	0,553

Таблиця 6. Рентгенологические результаты двух групп, n (%)

Рентгенологические результаты	UBLIF (n = 25)	PLIF (n = 31)	p UBLIF vs. PLIF
Общие результаты			
Проседание кейджа	1 (4,0)	1 (3,2)	0,733
Ослабление винта	1 (4,0)	1 (3,2)	1,0
Спондиллодез	24 (96,0)	29 (93,5)	0,337
Точная и вероятная степень оценки			
Спондиллодез			0,013*
Вероятный	7 (28,0)	2 (6,5)	
Точный	17 (68,0)	27 (87,1)	
Точная степень оценки			
Проседание кейджа	1 (4,0)	1 (3,2)	0,733
Ослабление винтов	1 (4,0)	1 (3,2)	0,05

*: статистически значимые (p < 0,05).

ным образом преодолена с развитием инструментов и хирургических методов эндоскопической декомпрессии при стенозе поясничного отдела позвоночника [8,11,17]. Кроме того, инновационные процедуры по эндоскопии позвоночника выполняют не только для декомпрессии, но и для спондиллодеза [6,19].

По результатам наших исследований, такие показатели, как уменьшение боли в спине и ногах, показатель ODI при последнем наблюдении через 1 год, а также уровень осложнений в группе UBLIF достоверно не отличались от результатов группы PLIF. Это подтверждает, что методика UBLIF столь же эффективна, как и PLIF при декомпрессии и стабилизации. Однако более длительное время операции, отсутствие клинических случаев спондилолистеза тяжелее, чем II степень, «слепая зона» во время введения кейджа являются ограничениями для проведения методики UBLIF. В защиту методики UBLIF стоит отметить, что при выполнении спондиллодеза поясничного отдела с использованием однопортальной эндоскопической системы PLIF кейдж должен быть достаточно маленьким,

чтобы проходить через рабочую канюлю [9,19]. При выполнении UBLIF кейдж не ограничен в размерах, поскольку он свободно может проходить через рабочий канал. Несмотря на то, что во время введения кейджа в эндоскопическое поле присутствует «слепая зона», ретрактор, специально разработанный для надежной защиты дурального мешка, не создает проблем в отношении повреждения нерва у пациентов в группе UBLIF. Касательно трудностей, связанных с методикой UBLIF, предполагаем, что возможны неконтролируемые кровотечения и разрывы твердой мозговой оболочки. Во время эндоскопических процедур, как и при открытых операциях на позвоночнике, часто возникают кровотечения, особенно при резекции желтой связки и верхнего суставного отростка. Эпидуральное кровотечение можно коагулировать, используя радиочастотный зонд с наименьшей мощностью, а неконтролируемое эпидуральное кровотечение даже после коагуляции можно контролировать путем установки гемостатических материалов. Кровотечение из кости эффективно контролируется путем нанесения костного воска.

В проведенном исследовании в группе UBLIF отмечен 1 случай дуротомии, однако ее размеры были невелики, и не возникла необходимость наложения швов, а разрыв дуральной оболочки и вытекание спинномозговой жидкости контролировали путем наложения фибринового коллагенового пластыря Тахокомб. В таких случаях дренаж не устанавливают. Однако если размер дуротомии велик, нервные волокна выходят в эпидуральное пространство, и Тахокомб не стабилизируется на разорванной твердой мозговой оболочке. В таких случаях рекомендуем конверсию и открытое ушивание твердой мозговой оболочки.

В многочисленных исследованиях, посвященных сравнительной оценке состоятельности спондиллодеза после минимально инвазивного метода и открытого спондиллодеза поясничного отдела, существенные отличия не обнаружены, а средний показатель стабильности спондиллодеза после каждой процедуры был выше 90 % [10,13,18]. Пациенты групп исследования показали межтеловую стабилизацию с точными и вероятными оценками более чем в 90 % случаев.

Основываясь на результатах проведенного исследования, показаниями к UBLIF могут быть случаи поясничного спинального стеноза и спондилолистеза I и II степени по Meyerding (пациенты со II степенью

не вошли в группу UBLIF). Тем не менее применение UBLIF должно быть исключено при тяжелых формах спондилолистеза, таких как III и IV степени по Meyerding и спондилоптоз.

Эндоскопические операции требуют определенного времени для прохождения кривой обучения [7]. Gibson et al. [4] сообщили, что все пять ревизий проведены при выполнении трансфораминальной эндоскопической дискэктомии у первых 2/3 из 70 пациентов группы. Поэтому авторы рекомендовали выполнять UBLIF после того, как хирург достигает плато кривой обучения при выполнении декомпрессии UBE.

Выводы

1. UBLIF – менее инвазивная процедура по сравнению с обычной PLIF, что подтверждается отсутствием случаев гемотрансфузии и меньшим уровнем послеоперационной боли в ближайшем послеоперационном периоде.

2. Уменьшение боли в спине и ногах, а также ODI при окончательном наблюдении, низкая частота осложнений и результат спондилодеза ≥ 90 % в группе UBLIF, отсутствие статистически значимых различий по главным операционным параметрам при сравнении с группой PLIF указывают на то, что UBLIF столь же эффективна, как и PLIF.

Перспективы дальнейших исследований. Поскольку у всех пациентов, которые составили группу UBLIF, диагностирован спондилолистез I степени, перспективной дальнейших исследований является изучение эффективности методики UBLIF у пациентов со II степенью спондилолистеза по Meyerding.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.04.2020

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2020

Сведения об авторах:

Фищенко Я. В., д-р мед. наук, нейрохирург, ведущий научный сотрудник клиники хирургии позвоночника, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

ORCID ID: [0000-0001-7446-0016](https://orcid.org/0000-0001-7446-0016)

Рой И. В., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела реабилитации, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

ORCID ID: [0000-0002-4138-4691](https://orcid.org/0000-0002-4138-4691)

Владимиров А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической и реабилитационной медицины и спортивной медицины, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Кравчук Л. Д., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

ORCID ID: [0000-0002-5317-0420](https://orcid.org/0000-0002-5317-0420)

Блонский Р. И., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения спортивной и балетной травмы, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

ORCID ID: [0000-0003-2310-6345](https://orcid.org/0000-0003-2310-6345)

Відомості про авторів:

Фищенко Я. В., д-р мед. наук, нейрохірург, провідний науковий співробітник клініки хірургії хребта, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

Рой І. В., д-р мед. наук, професор, керівник відділу реабілітації, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

Владимиров О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Кравчук Л. Д., канд. наук із фізичного виховання і спорту, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Блонський Р. І., д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділення спортивної і балетної травми, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Fishchenko Ia. V., MD, PhD, DSc, Neurosurgeon, Leading Researcher of the Spine Surgery Clinic, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

Roy I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Rehabilitation Department, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Vladymirov A. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department Of Medical Rehabilitation, Physiotherapy And Sports Medicine, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Kravchuk L. D., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

Blonskyi R. I MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Department of Sports and Ballet Injury, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

Список литературы

- [1] Use of an operating microscope during spine surgery is associated with minor increases in operating room times and no increased risk of infection / B. A. Basques, N. S. Golinvaux, D. D. Bohl et al. *Spine*. 2014. Vol. 39, Iss. 22. P. 1910-1916. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000558>
- [2] Ten-Step Minimally Invasive Spine Lumbar Decompression and Dural Repair Through Tubular Retractors / M. A. Boukebir, C. D. Berlin, R. Navarro-Ramirez et al. *Operative neurosurgery*. 2017. Vol. 13, Iss. 2. P. 232-245. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001407>
- [3] Markers of inflammation and fibrinolysis in relation to outcome after surgery for lumbar disc herniation. A prospective study on 177 patients / P. Elkan, M. Sten-Linder, R. Hedlund et al. *European spine journal*. 2016. Vol. 25, Iss. 1. P. 186-191. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3998-7>
- [4] Gibson J., Subramanian A. S., Scott C. A randomised controlled trial of transforaminal endoscopic discectomy vs microdiscectomy. *European spine journal*. 2017. Vol. 26, Iss. 3. P. 847-856. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4885-6>
- [5] Comparison of the invasiveness of conventional discectomy and microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation: differences in the methods of approach / M. Hara, H. Takahashi, Y. Yokoyama et al. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2015. Vol. 8, Iss. 1. P. 40-47. <https://doi.org/10.1111/ases.12143>
- [6] Fully endoscopic lumbar interbody fusion using a percutaneous unilateral biportal endoscopic technique: technical note and preliminary clinical results / D. H. Heo, S. K. Son, J. H. Eum, C. K. Park. *Neurosurgical focus*. 2017. Vol. 43, Iss. 2. E8. <https://doi.org/10.3171/2017.5.FOCUS17146>
- [7] Learning curve of fullendoscopic lumbar discectomy / H. T. Hsu, S. J. Chang, S. S. Yang, C. L. Chai. *European spine journal*. 2013. Vol. 22, Iss. 4. P. 727-733. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2540-4>
- [8] Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a technical note and preliminary clinical results / J. Hwa Eum, D. Hwa Heo, S. K. Son, C. K. Park. *Journal of neurosurgery: Spine*. 2016. Vol. 24, Iss. 4. P. 602-607. <https://doi.org/10.3171/2015.7.SPINE15304>
- [9] Jacquot F., Gastambide D. Percutaneous endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion: is it worth it? *International orthopaedics*. 2013. Vol. 37, Iss. 8. P. 1507-1510. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1905-6>

- [10] Comparison of MIS vs. open PLIF/ TLIF with regard to clinical improvement, fusion rate, and incidence of major complication: a meta-analysis / Q. Jin-Tao, T. Yu, W. Mei et al. *European spine journal*. 2015. Vol. 24, Iss. 5. P. 1058-1065. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3890-5>
- [11] Bilateral spinal decompression of lumbar central stenosis with the full-endoscopic interlaminar versus microsurgical laminotomy technique: a prospective, randomized, controlled study / M. Komp, P. Hahn, S. Oezdemir et al. *Pain physician*. 2015. Vol. 18, Iss. 1. P. 61-70.
- [12] Efficacy and safety of full-endoscopic decompression via interlaminar approach for central or lateral recess spinal stenosis of the lumbar spine: a meta-analysis / C. H. Lee, M. Choi, D. S. Ryu et al. *Spine*. 2018. Vol. 43, Iss. 24. P. 1756-1764. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002708>
- [13] Clinical and radiological outcomes of open versus minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion / K. H. Lee, W. M. Yoo, W. Yeo et al. *European spine journal*. 2012. Vol. 21, Iss. 11. P. 2265-2270. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2281-4>
- [14] A practical MRI grading system for lumbar foraminal stenosis / S. Lee, J. W. Lee, J. S. Yeom et al. *AJR. American journal of roentgenology*. 2010. Vol. 194, Iss. 4. P. 1095-1098. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2772>
- [15] Minimally invasive discectomy versus microdiscectomy/open discectomy for symptomatic lumbar disc herniation / M. R. Rasouli, V. Rahimi-Movaghar, F. Shokraneh et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014. No. 9. CD010328. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010328.pub2>
- [16] Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus open lumbar Neurosurg Rev microdiscectomy for lumbar disc herniation: a meta-analysis / W. Ruan, F. Feng, Z. Liu et al. *International journal of surgery*. 2016. Vol. 31. P. 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.05.061>
- [17] Torudom, Y., Dilokhuttakarn T. Two portal percutaneous endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: preliminary study. *Asian spine journal*. 2016. Vol. 10, Iss. 2. P. 335-342. <https://doi.org/10.4184/asj.2016.10.2.335>
- [18] Wang M. Y., Grossman J. Endoscopic minimally invasive transforaminal interbody fusion without general anesthesia: initial clinical experience with 1-year follow-up. *Neurosurgical focus*. 2016. Vol. 40, Iss. 2. E13. <https://doi.org/10.3171/2015.11.FOCUS15435>
- [19] Full endoscopic lumbar interbody fusion (FELIF): technical note / M. S. Youn, J. K. Shin, T. S. Goh, J. S. Lee. *European spine journal*. 2018. Vol. 27, Iss. 8. P. 1949-1955. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5521-4>
- [10] Jin-Tao, Q., Yu, T., Mei, W., Xu-Dong, T., Tian-Jian, Z., Guo-Hua, S., Lei, C., Yue, H., Zi-Tian, W., & Yue, Z. (2015). Comparison of MIS vs. open PLIF/TLIF with regard to clinical improvement, fusion rate, and incidence of major complication: a meta-analysis. *European spine journal*, 24(5), 1058-1065. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3890-5>
- [11] Komp, M., Hahn, P., Oezdemir, S., Giannakopoulos, A., Heikenfeld, R., Kasch, R., Merk, H., Godolias, G., & Ruetten, S. (2015). Bilateral spinal decompression of lumbar central stenosis with the full-endoscopic interlaminar versus microsurgical laminotomy technique: a prospective, randomized, controlled study. *Pain physician*, 18(1), 61-70.
- [12] Lee, C. H., Choi, M., Ryu, D. S., Choi, I., Kim, C. H., Kim, H. S., & Sohn, M. J. (2018). Efficacy and Safety of Full-endoscopic Decompression via Interlaminar Approach for Central or Lateral Recess Spinal Stenosis of the Lumbar Spine: A Meta-analysis. *Spine*, 43(24), 1756-1764. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002708>
- [13] Lee, K. H., Yue, W. M., Yoo, W., Soeharno, H., & Tan, S. B. (2012). Clinical and radiological outcomes of open versus minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *European spine journal*, 21(11), 2265-2270. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2281-4>
- [14] Lee, S., Lee, J. W., Yeom, J. S., Kim, K. J., Kim, H. J., Chung, S. K., & Kang, H. S. (2010). A practical MRI grading system for lumbar foraminal stenosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 194(4), 1095-1098. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2772>
- [15] Rasouli, M. R., Rahimi-Movaghar, V., Shokraneh, F., Moradi-Lakeh, M., & Chou, R. (2014). Minimally invasive discectomy versus microdiscectomy/open discectomy for symptomatic lumbar disc herniation. *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), CD010328. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010328.pub2>
- [16] Ruan, W., Feng, F., Liu, Z., Xie, J., Cai, L., & Ping, A. (2016). Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus open lumbar microdiscectomy for lumbar disc herniation: A meta-analysis. *International journal of surgery*, 31, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.05.061>
- [17] Torudom, Y., & Dilokhuttakarn, T. (2016). Two Portal Percutaneous Endoscopic Decompression for Lumbar Spinal Stenosis: Preliminary Study. *Asian spine journal*, 10(2), 335-342. <https://doi.org/10.4184/asj.2016.10.2.335>
- [18] Wang, M. Y., & Grossman, J. (2016). Endoscopic minimally invasive transforaminal interbody fusion without general anesthesia: initial clinical experience with 1-year follow-up. *Neurosurgical focus*, 40(2), E13. <https://doi.org/10.3171/2015.11.FOCUS15435>
- [19] Youn, M. S., Shin, J. K., Goh, T. S., & Lee, J. S. (2018). Full endoscopic lumbar interbody fusion (FELIF): technical note. *European spine journal*, 27(8), 1949-1955. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5521-4>

References

- [1] Basques, B. A., Golinvaux, N. S., Bohl, D. D., Yacob, A., Toy, J. O., Varthi, A. G., & Grauer, J. N. (2014). Use of an operating microscope during spine surgery is associated with minor increases in operating room times and no increased risk of infection. *Spine*, 39(22), 1910-1916. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000558>
- [2] Boukebir, M. A., Berlin, C. D., Navarro-Ramirez, R., Heiland, T., Schöller, K., Rawanduzy, C., Kimaz, S., Jada, A., & Härtl, R. (2017). Ten-Step Minimally Invasive Spine Lumbar Decompression and Dural Repair Through Tubular Retractors. *Operative neurosurgery*, 13(2), 232-245. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001407>
- [3] Elkan, P., Sten-Linder, M., Hedlund, R., Willers, U., Ponzer, S., & Gerdhem, P. (2016). Markers of inflammation and fibrinolysis in relation to outcome after surgery for lumbar disc herniation. A prospective study on 177 patients. *European spine journal*, 25(1), 186-191. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3998-7>
- [4] Gibson, J., Subramanian, A. S., & Scott, C. (2017). A randomised controlled trial of transforaminal endoscopic discectomy vs microdiscectomy. *European spine journal*, 26(3), 847-856. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4885-6>
- [5] Hara, M., Takahashi, H., Yokoyama, Y., Wada, A., Hasegawa, K., & Iida, Y. (2015). Comparison of the invasiveness of conventional discectomy and microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation: Differences in the methods of approach. *Asian journal of endoscopic surgery*, 8(1), 40-47. <https://doi.org/10.1111/ases.12143>
- [6] Heo, D. H., Son, S. K., Eum, J. H., & Park, C. K. (2017). Fully endoscopic lumbar interbody fusion using a percutaneous unilateral biportal endoscopic technique: technical note and preliminary clinical results. *Neurosurgical focus*, 43(2), E8. <https://doi.org/10.3171/2017.5.FOCUS17146>
- [7] Hsu, H. T., Chang, S. J., Yang, S. S., & Chai, C. L. (2013). Learning curve of full-endoscopic lumbar discectomy. *European spine journal*, 22(4), 727-733. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2540-4>
- [8] Hwa Eum, J., Hwa Heo, D., Son, S. K., & Park, C. K. (2016). Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a technical note and preliminary clinical results. *Journal of neurosurgery. Spine*, 24(4), 602-607. <https://doi.org/10.3171/2015.7.SPINE15304>
- [9] Jacquot, F., & Gastambide, D. (2013). Percutaneous endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion: is it worth it?. *International orthopaedics*, 37(8), 1507-1510. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1905-6>

Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки коронарної артерії у хворих із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D

О. С. Никоненко^{1,E,F}, А. О. Никоненко^{2,E,F}, К. О. Чмуль^{1,2,3,A,B,C,D},
В. В. Осауленко^{1,3,A,C,E}

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», ²Запорізький державний медичний університет, Україна,
³КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Підвищення рівня гомоцистеїну (ГЦ) і дефіцит вітаміну D відіграють важливу роль у прогресуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ). Але нині в доступній медичній літературі недостатньо висвітлені питання щодо впливу гіпергомоцистеїнії (ГГЦ) і дефіциту вітаміну D на ступінь запальної реакції атеросклеротичної бляшки (АсБ), зумовлюючи необхідність детального вивчення цієї проблеми. Вважають, що запалення відіграють певну роль у патогенезі ССЗ, тому визначення маркерів запалення дають змогу поліпшити оцінювання ризику захворювань серцево-судинної системи.

Мета роботи – оцінити морфологічну картину запальних уражень атеросклеротичної бляшки коронарної артерії залежно від ступеня гіпергомоцистеїнії та рівнів гіповітамінозу D у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи. Проаналізували показники 26 пацієнтів, яким, крім визначення рівня гомоцистеїну та вітаміну D, виконали морфологічні дослідження атеросклеротичної бляшки з просвіту коронарних артерій. Зразки отримали під час операції аортокоронарного шунтування. Залежно від рівня ГЦ і вітаміну D пацієнтів поділили 3 групи: перша – пацієнти з нормальним рівнем гомоцистеїну (до 10 мкмоль/л) і вітаміну D (понад 30 мкмоль/л); друга – пацієнти з гіпергомоцистеїнією (10,38–40,08 мкмоль/л) і достатнім рівнем вітаміну D (понад 30 нг/мл); третя – пацієнти з гіпергомоцистеїнією (понад 10,38 мкмоль/л) і дефіцитом вітаміну D (менше ніж 30 нг/мл).

Результати. Оцінюючи морфологію АсБ, з'ясували наявність лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів, що вказували на запальний процес в атеросклеротичній бляшці. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ГЦ ($\gamma = 0,92$) і ступенем запальної реакції АсБ. Також встановили негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D ($\gamma = -0,81$) і ступенем запалення АсБ. Більшість пацієнтів 2 і 3 груп дослідження мали загострення запального процесу атеросклеротичної бляшки, що підтверджено наявністю сегментоядерних нейтрофілів (7–10 сегментів у 2 мм² бляшки); це відповідає 3 ступеню запальної реакції.

Висновки. У більшості пацієнтів з ішемічною хворобою серця виявили гіпергомоцистеїнію та дефіцит вітаміну D. Гіпергомоцистеїнію та гіповітаміноз D впливають на кількісні та якісні прояви атеросклеротичного ураження бляшок. Пацієнти з вираженою гіпергомоцистеїнією та дефіцитом вітаміну D мали вираженішу запальну реакцію атеросклеротичної бляшки.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, гомоцистеїн, вітамін D, гіпергомоцистеїнія, атеросклеротична бляшка, ендотеліальна дисфункція.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 363-368

*E-mail:
olegovnakarina666@gmail.com

A study of the degree of inflammatory response of atherosclerotic plaque in the coronary artery in patients with impaired metabolism of homocysteine and vitamin D

O. S. Nykonenko, A. O. Nykonenko, K. O. Chmul, V. V. Osaulenko

Increased homocysteine (HC) levels and vitamin D deficiency play an important role in the progression of cardiovascular disease (CVD). However, to date, in medical publications, the issues of the influence of hyperhomocysteinemia (HHC) and vitamin D deficiency on the degree of the inflammatory response of atherosclerotic plaque (AsP) are insufficiently covered, which requires a detailed study of this problem. There is an opinion that inflammation contributes to the pathogenesis of CVD, therefore the identification of inflammation markers can improve the assessment of the risk of cardiovascular diseases.

The aim of the study was to assess the morphological picture of inflammatory lesions of the atherosclerotic plaque depending on the degree of hyperhomocysteinemia and levels of vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease.

Materials and methods. The study analyzed data from 26 patients who, in addition to determining the level of homocysteine and vitamin D, underwent morphological studies of atherosclerotic plaque from the lumen of the coronary arteries. Samples were obtained during coronary artery bypass grafting. Depending on the level of HC and vitamin D, the patients were divided into 3 groups: the first group – patients with normal levels of homocysteine (up to 10 $\mu\text{mol/L}$) and vitamin D (more than 30 $\mu\text{mol/L}$); the second group – patients with hyperhomocysteinemia (10.38–40.08 $\mu\text{mol/l}$) and a sufficient level of vitamin D (more than 30 ng/ml); the third group – patients with hyperhomocysteinemia (more than 10.38 $\mu\text{mol/l}$) and vitamin D deficiency (less than 30 ng/ml).

Results. Evaluating the morphology of AsP, we were interested in the presence of lymphocytes and segmented neutrophils, indicating an inflammatory process in the atherosclerotic plaque. In our work, a positive correlation was established between

Key words:

coronary heart disease, homocysteine, vitamin D, hyperhomocysteinemia, atherosclerotic plaque, endothelial dysfunction.

Pathologia
2020; 17 (3), 363-368

the concentration of HC ($\gamma = 0.92$) and the degree of the inflammatory response of ASB. A negative correlation was also found between the level of vitamin D ($\gamma = -0.81$) and the degree of ASP inflammation. The overwhelming number of patients, both 2 and 3 groups of the study, had exacerbations of the inflammatory process of ASB, which was confirmed by the presence of segmented neutrophils (7–10 segments in 2 mm² plaques), corresponding to the 3rd degree of the inflammatory reaction.

Conclusions. Most CHD patients have high homocysteine levels and vitamin D deficiency. Hyperhomocysteinemia and hypovitaminosis D affect the quantitative and qualitative complications of atherosclerotic plaque. Patients with severe hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency had a more pronounced inflammatory response of atherosclerotic plaque.

Ключевые слова:

coronary heart disease, homocysteine, vitamin D, hyperhomocysteinemia, atherosclerotic plaque, endothelial dysfunction.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 363-368

Изучение степени воспалительной реакции атеросклеротической бляшки коронарной артерии у больных с нарушением метаболизма гомоцистеина и витамина D

А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, К. О. Чмуль, В. В. Осауленко

Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) и дефицит витамина D играют важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Но в доступной медицинской литературе недостаточно освещены вопросы о влиянии гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и дефицита витамина D на степень воспалительной реакции атеросклеротической бляшки (АсБ), что обуславливает необходимость детального изучения этой проблемы. Считается, что воспаление играет определенную роль в патогенезе ССЗ, потому определение маркеров воспаления позволит улучшить оценку риска заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель работы – оценить морфологическую картину воспалительных поражений атеросклеротической бляшки в зависимости от степени гипергомоцистеинемии и уровней гиповитаминоза D у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Проанализировали данные 26 пациентов, которым, помимо определения уровня гомоцистеина и витамина D, провели морфологические исследования атеросклеротической бляшки из просвета коронарных артерий. Образцы получены в ходе операции аортокоронарного шунтирования. В зависимости от уровня ГЦ и витамина D пациентов разделили на 3 группы: первая – пациенты с нормальным уровнем гомоцистеина (до 10 мкмоль/л) и витамина D (более 30 нг/мл); вторая – пациенты с гипергомоцистеинемией (10,38–40,08 мкмоль/л) и достаточным уровнем витамина D (более чем 30 нг/мл); третья – пациенты с гипергомоцистеинемией (более чем 10,38 мкмоль/л) и дефицитом витамина D (менее чем 30 нг/мл).

Результаты. Оценивая морфологию АсБ, определяли наличие лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов, участвующих в воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке. Установлена положительная корреляционная связь между концентрацией ГЦ ($\gamma = 0.92$) и степенью воспалительной реакции АсБ. Также обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем витамина D ($\gamma = -0.81$) и степенью воспаления АсБ. Большинство пациентов 2 и 3 групп исследования имели обострения воспалительного процесса АсБ, что подтверждено наличием сегментоядерных нейтрофилов (7–10 сегментов в 2 мм² бляшки); это соответствует 3 степени воспалительной реакции.

Выводы. У большинства пациентов с ишемической болезнью сердца установлен высокий уровень гомоцистеина и дефицит витамина D. Гипергомоцистеинемия и гиповитаминоз D влияют на количественные и качественные осложнения атеросклеротической бляшки. Пациенты с выраженной гипергомоцистеинемией и дефицитом витамина D имели более выраженную воспалительную реакцию атеросклеротической бляшки.

Головний фактор розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) – атеросклероз, основою якого є ендотеліальна дисфункція, що призводить до структурних змін судинної стінки, як-от порушення тону, патологічного спазму або дилатації, підвищення проникності судинної стінки [1,2]. У патогенезі серцево-судинних захворювань важливу роль відіграють також маркери запалення, «ендотеліоз» та інші метаболічні зміни. Отже, особливий інтерес викликає гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ), що спричиняє пошкодження ендотелію та формування судинної запальної реакції [3].

Виходячи з механізмів впливу гомоцистеїну (ГЦ) на атерогенез, збільшення концентрації у крові цих молекул є цитотоксичним, впливає на кількісні та якісні прояви атеросклеротичного ураження артерій. Це пошкодження стінки судин, розростання сполучної тканини, потовщення колагенових волокон, що призводить до формування атеросклеротичної бляшки. Внаслідок прогресування атеросклерозу підвищується агрегація тромбоцитів із розвитком крововиливів у бляшку, з утворенням розривів. У результаті утворюються тромби, відкладається кальцій. Встановлено позитивний зв'язок

між рівнем ГЦ і товщиною шару інтима-медіа сонної артерії, наявністю в сонних артеріях атеросклеротичних бляшок, ступенем їхнього стенозування [4–6].

Гомоцистеїн має негативний вплив на механізми, які беруть участь у регуляції судинного тону, обміну ліпідів, коагуляційного каскаду. Результати перших ретроспективних досліджень показали, що відносно невелике підвищення рівня ГЦ плазми (на 3 мкмоль/л) асоційоване зі збільшенням ризику розвитку ІХС на 49 % [7–9].

Дефіцит вітаміну D має багато несприятливих ефектів, зумовлюючи розвиток ендотеліальної дисфункції, проліферації та міграції гладеньком'язових клітин, кальцифікації стінки артерій. Отже, можна стверджувати: дефіцит вітаміну D, діючи прямо або опосередковано, чинить багато ефектів на функцію, патологію клітин і тканин, що залучені в атерогенний процес [10].

У Framingham Offspring Study (1739 учасників) виявили, що концентрація вітаміну D менше ніж 15 нг/мл була постійно пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних подій. З'ясували, що 5-річна частота розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із

гіповітамінозом D удвічі вища, ніж в осіб з адекватним запасом вітаміну D [11].

Отже, гіпергомоцистеїнемія та гіповітаміноз D негативно впливають на стінку судин і систему згортання крові, створюючи умови для прогресування атеросклерозу.

Знання основ патогенезу, клінічних проявів і характеру структурних змін (як найпоширеніших і патогенетично значущих) необхідне в навчанні для розуміння сутності патології «зсередици» та наступного застосування знань у клінічній практиці.

Мета роботи

Оцінити морфологічну картину запальних уражень атеросклеротичної бляшки коронарної артерії залежно від ступеня гіпергомоцистеїнемії та рівнів гіповітамінозу D у пацієнтів з ІХС.

Матеріали і методи дослідження

Робота виконана на кафедрі госпітальної хірургії ЗДМУ (на базі відділення кардіохірургії КНП «ЗОКЛ ЗОР») і кафедрі патологічної анатомії та судової медицини ЗДМУ.

Після отримання інформованої згоди проаналізували результати обстеження пацієнтів, в яких діагностовано ІХС.

Критерії залучення в дослідження: наявність ІХС, що зумовлювала необхідність хірургічного втручання – аортокоронарного шунтування з ендартеректомією (ЕАЕ) із коронарних артерій; визначені рівні гомоцистеїну та вітаміну D.

Дослідили 26 фрагментів атеросклеротичної бляшки з коронарних артерій. Визначили також рівень гомоцистеїну та вітаміну D для визначення ступеня запальної реакції залежно від рівня ГЦ і вітаміну D. Зразки отримали під час операції аортокоронарного шунтування. Пряму ендартеректомію з передньої міжшлуночкової артерії виконали 20 пацієнтам, ЕАЕ з ПКА – 4 хворим, ЕАЕ з ДА – 2 пацієнтам. 3-поміж пацієнтів 20 (76,9 %) чоловіків, 6 (23,1 %) жінок. Середній вік хворих – $59,20 \pm 8,54$ року.

Методика підготовки операційного матеріалу: висічені фрагменти атеросклеротичної бляшки фіксували в нейтральному 10 % розчині формаліну (рН 7,4), заливали в парафін, готували серійні гістологічні препарати завтовшки 5–7, забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном.

Патогістологічна діагностика кожного операційного випадку передбачала визначення наявності ділянок фіброзу, крововиливів, розривів, клітинного інфільтрату та його складу, руйнування ділянок фіброзної покривки, тромбозу тощо.

Якісну характеристику АсБ виконали з такою градацією: 1 – неускладнені бляшки; 2 – бляшки з ускладненнями (крововиливи, розриви); 3 – кальциновані бляшки [12].

Кількісна характеристика АсБ передбачала визначення клітинного інфільтрату: лімфоцитів, котрі відповідали за хронічну запальну реакцію, та нейтрофільних лейкоцитів, що вказували на загострення запального процесу в атеросклеротичній бляшці. Для визначення

ступеня запалення АсБ розрізняли 3 ступені: перший – 1–3 сегментоядерні нейтрофіли, 1 мм² бляшки та 1–2 малі лімфоцити; другий – 4–6 сегментоядерних нейтрофілів, 1 мм² бляшки та 3–4 малі лімфоцити; третій – 7–10 сегментоядерних нейтрофілів, 1 мм² бляшки та 4–8 малих лімфоцитів.

Залежно від рівнів гомоцистеїну та вітаміну D (25ОН) плазми крові хворих поділили на 3 групи:

– Перша група – 10 (38,46 %) пацієнтів (8 (80 %) чоловіків, 2 (20 %) жінки) з нормальним рівнем ГЦ (до 10 мкмоль/л) і вітаміну D (понад 30 мкмоль/л); середній вік – $59,16 \pm 7,94$ року.

– Друга група – 11 (42,30 %) пацієнтів (7 (63,63 %) чоловіків, 3 (27,27 %) жінки) з гіпергомоцистеїнемією (10,38–40,08 мкмоль/л) і достатнім рівнем вітаміну D (понад 30 нг/мл); середній вік – $58,72 \pm 9,04$ року.

– Третя група – 5 (19,23 %) пацієнтів (4 (80 %) чоловіки, 1 (20 %) жінка) з дефіцитом вітаміну D (менше ніж 30 нг/мл) і гіпергомоцистеїнемією (понад 10,38 мкмоль/л); середній вік – $59,51 \pm 8,5$ року.

Більшість даних опрацювали непараметричними методами, використовуючи програми Microsoft Excel, Statistica 13.0 (ліцензійний номер JPZ8041382130ARCN10-J). Результати наведені як середні значення ($M \pm m$), непараметричні – як Me (25 %; 75 %). Для оцінювання значущості відмінностей кількісних параметрів між двома незалежними вибірками використовували критерій Манна–Вітні. Для аналізу зв'язку використовували коефіцієнт гамма (γ), для бінарних змінних – аналіз асоціації на основі таблиць спряженості Пірсона та коефіцієнта контингенції (K) (якщо коефіцієнт понад 0,3, зв'язок підтверджений). Вірогідність відмінностей у групах визначали при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати

Визначили ступінь запальної реакції атеросклеротичної бляшки в пацієнтів із різними рівнями гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові, результати наведено в таблиці 1.

За результатами аналізу, у бляшках ($n = 26$) визначили структурні компоненти, що характерні для атеросклерозу: атероматозні маси, кристали холестерину, гігантські багатоядерні клітини, вогнища крововиливів, петрифікації, запальні інфільтрати (лімфоцитарні, лейкоцитарні).

Клітинну інфільтрацію у бляшці виявили у 88 % випадків, що сформували лімфоцити, які розташовувалися здебільшого периваскулярно як невеликі скупчення й інфільтрати. У деяких випадках визначили нейтрофільні лейкоцити біля кристалів холестерину. У зонах інтрамуральних гематом наявні скупчення сидерофагів із зернами гемосидерину, що свідчили про давність крововиливу. Крововиливи здебільшого множинні, формували множинні зони розшарування.

У пацієнтів 1 групи дослідження під час аналізу морфологічних змін фрагментів атеросклеротичної бляшки (АсБ) виявили такі зміни: у 5 (50 %) хворих – фрагмент АсБ із малими кристалами холестерину; у 3 (30 %) – фрагмент АсБ без запальної реакції. У 5 (50 %) пацієнтів бляшка утворена аморфними безструктурними

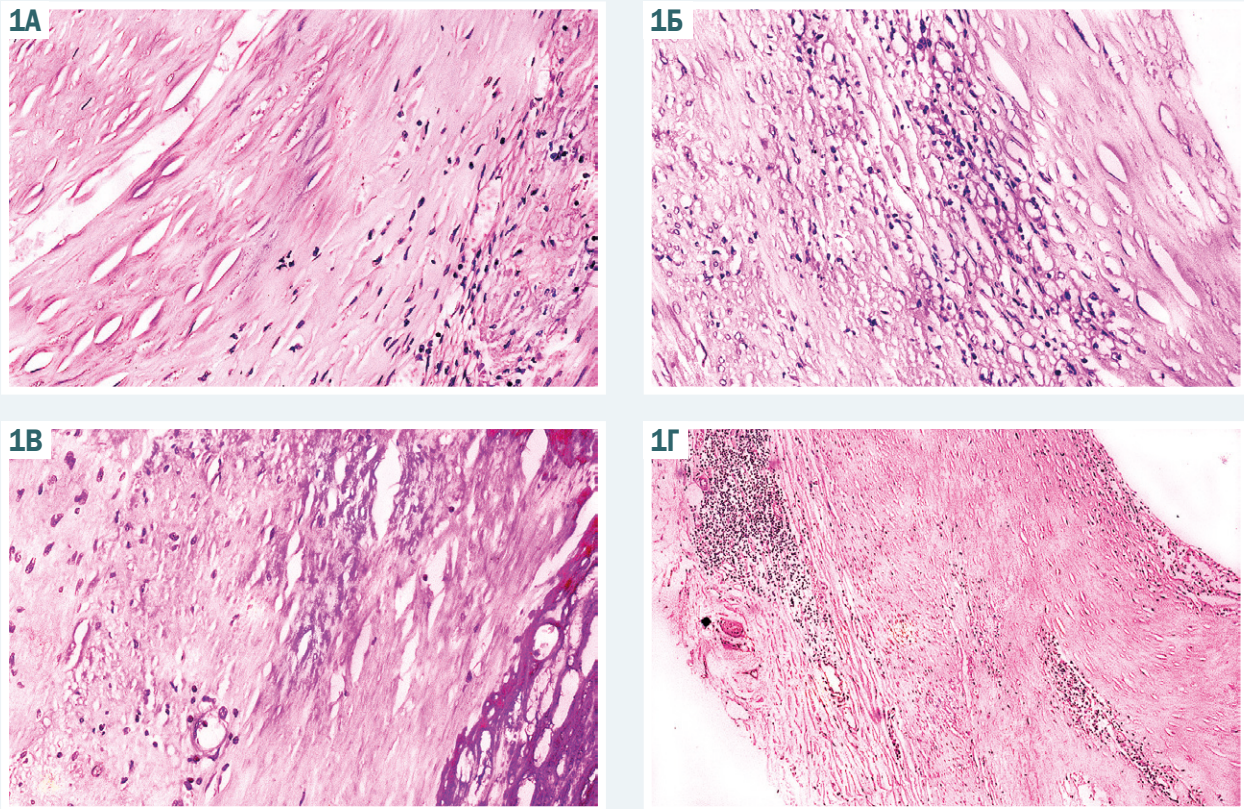


Рис. 1. А: Атеросклеротична бляшка з вогнищем запальної реакції, що складається із 1-2 малих лімфоцитів та одиночних сегментоядерних нейтрофілів; Б: Атеросклеротична бляшка з кристалами холестерину та з дифузною запальною реакцією переважно із сегментоядерних нейтрофілів та одиночних малих лімфоцитів; В: Фрагмент атеросклеротичної бляшки з вираженим кальцинозом; Г: Атеросклеротична бляшка з дифузною запальною клітинною інфільтрацією в центрі бляшки із сегментоядерних нейтрофілів та малих лімфоцитів. Забарвлення А, Б, В, Г: гематоксилином і еозином. Зб. А, Б, В, Г: $\times 400$.

Таблиця 1. Якісна та кількісна морфологічна характеристика атеросклеротичної бляшки в пацієнтів груп дослідження (n = 26)

Показники	1 група (n = 10)	2 група (n = 11)	3 група (n = 5)	ГЦ / Віт D		
				1 група	2 група	3 група
Якісна характеристика АсБ – наявність ускладнень атеросклерозу						
Неускладнені бляшки	5	1	0	K = 0,50*	K = 0,67* / K = 0,20	K = 0,7*
Кристали холестерину	5	6	2	K = 0,44*	K = 0,47*	K = 0,54*
Ускладнення (крововиливи, розриви)	0	6	2	0	K = 0,47*	K = 0,54*
Кальциноз бляшки	0	5	3	0	K = 0,52*	K = 0,44*
Кількісна характеристика АсБ – ступінь запальної реакції				ГЦ	Віт D	
0 ступінь	3	0	0	$\gamma = 0,92^*$	$\gamma = -0,81^*$	
1 ступінь	7	2	0			
2 ступінь	0	5	1			
3 ступінь	0	4	4			

*: статистично значущий зв'язок ($p < 0,05$).

масами з наявністю кристалів холестерину; у 7 (70 %) хворих АсБ має ознаки запальної реакції, складається з 1–2 малих лімфоцитів і поодиноких сегментоядерних нейтрофілів на 10 полів зору (рис. 1А).

У пацієнтів 2 групи дослідження (з гіпергомоцистеїнемією) встановили такі зміни: у 6 (54,5 %) АсБ із відкладенням малих і великих кристалів холестерину, ділянками крововиливу; в 1 (9,09 %) – АсБ із малими кристалами холестерину; у 5 (45,4 %) хворих виявили фрагмент АсБ бляшки з кальцинозом. У 2 (18,1 %) пацієнтів АсБ класифікована як незначна запальна реакція – 1–2 малих лімфоцити на 10 полів зору, поодинокі сегментоядерні нейтрофіли. У 5 (45,4 %) пацієнтів

визначили запальну реакцію – наявні малі лімфоцити (6–8 на 10 полів зору) та сегментоядерні нейтрофіли (3–4 на поле зору). У 4 (36,3 %) хворих наявна АсБ із дифузною запальною реакцією, що утворена здебільшого сегментоядерними нейтрофілами (до 6–7 на 10 полів зору) і поодинокими малих лімфоцитів (рис. 1Б).

З-поміж пацієнтів 3 групи дослідження з вираженою гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D у 2 (40 %) осіб виявили АсБ із відкладенням малих і великих кристалів холестерину, ділянками фіброзу, вогнищами гемосидерозу. У 3 (60 %) осіб визначили фрагмент атеросклеротичної бляшки з вираженим кальцинозом (рис. 1В).

У 80 % випадків наявна АСБ із дифузною клітинною інфільтрацією, що складалася передусім із сегментоядерних нейтрофілів (до 8 на 10 полів зору) та 3–4 малих лімфоцитів; інфільтрація розташована в центрі бляшки (рис. 1Г).

Під час аналізу асоціації на основі побудови таблиць спряженості (табл. 1) у пацієнтів 2 та 3 груп підтвердили зв'язок між рівнями ГЦ і вітаміну D із такими якісними змінами в атеросклеротичній бляшці, як розриви, крововиливи ($K = 0,47$ та $K = 0,54$ відповідно) та кальциноз ($K = 0,52$ та $K = 0,44$ відповідно). Усі кальциновані бляшки з коронарних артерій виявлені в осіб із рівнем гомоцистеїну понад 15,3 мкмоль/л.

Обговорення

У дослідженнях різних авторів, наприклад В. М. McQuillan et al. [13], встановлено зв'язок між рівнем гомоцистеїну та товщиною шару інтима-медіа сонних артерій ($r = 0,31$) і формуванням у них атеросклеротичних бляшок. Інші дослідники визначили позитивну кореляцію між рівнем ГЦ і загальним розміром бляшок ($r = 0,48$) [14].

Опубліковано результати дослідження, що присвячене вивченню взаємозв'язку між концентрацією гомоцистеїну та якісною характеристикою атеросклеротичних бляшок. За даними F. Kronenberg [15], ГЦ пов'язана з кальцифікацією периферичних артерій у хворих на хронічну ниркову недостатність. У роботі, що виконали, виявили: зі збільшенням концентрації гомоцистеїну посилюються якісні зміни атеросклеротичних бляшок із коронарних артерій.

Протягом дослідження за участю 654 пацієнтів віком 55–96 років (середній вік – 75,5 року) без ІХС встановили, що товщина інтими сонної артерії зменшувалася зі збільшенням у плазмі рівня 25(OH)D3 – одного з основних метаболітів вітаміну D ($p = 0,02$) [16].

У дослідженні, що здійснили, на відміну від наведених, враховували не тільки якісні характеристики змін атеросклеротичної бляшки, але й кількісні морфологічні зміни в ній.

Оцінюючи морфологію АСБ, з'ясували наявність лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів, що вказували на запальний процес в атеросклеротичній бляшці. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ГЦ ($\gamma = 0,92$) і ступенем запальної реакції АСБ. Також встановили негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D ($\gamma = -0,81$) і ступенем запалення АСБ.

За результатами, що отримали, можна зробити висновок про наявність хронічної запальної реакції в пацієнтів усіх груп дослідження. Більшість пацієнтів 2 та 3 груп дослідження мали загострення запального процесу атеросклеротичної бляшки, що підтверджено наявністю сегментоядерних нейтрофілів (7–10 сегментів у 2 мм² бляшки); це відповідає 3 ступеню запальної реакції. Ці дані свідчать про зв'язок рівня гомоцистеїну з запальними змінами атеросклеротичної бляшки ($\gamma = 0,92$).

Отже, гіпергомоцистеїнемія та гіповітаміноз D пов'язані з кальцифікацією АСБ із коронарних артерій. Збільшення молекул ГЦ асоціюється з запальними змінами в АСБ.

Виявили зв'язок між збільшенням концентрації у крові гомоцистеїну та зменшення вітаміну D із виразністю патологічних змін в АСБ з ознаками ускладнення та кальцифікації, а також зі збільшенням ступеня запальної реакції в АСБ.

Висновки

1. Гіпергомоцистеїнемія – фактор ризику розвитку ІХС, асоційована з несприятливим перебігом коронарної хвороби.

2. Гіпергомоцистеїнемія та гіповітаміноз D впливають на кількісні (наявність клітинного інфільтрату) та якісні (наявність фіброзу, холестерину, крововиливів, розривів, кальцинозу) прояви атеросклеротичного ураження судин.

3. Пацієнти з гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D мали вираженішу запальну реакцію атеросклеротичної бляшки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2020

Відомості про авторів:

Никоненко О. С., д-р мед. наук, професор, ректор, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», академік НАМН України, член-кор. НАН України.

ORCID ID: [0000-0002-3903-1336](https://orcid.org/0000-0002-3903-1336)

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5720-2602](https://orcid.org/0000-0002-5720-2602)

Чмуть К. О., очний аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет; серцево-судинний хірург відділення кардіохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3387-6394](https://orcid.org/0000-0003-3387-6394)

Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантології, ендокринної хірургії з циклом серцево-судинної хірургії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; зав. відділення кардіохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0634-6646](https://orcid.org/0000-0003-0634-6646)

Information about authors:

Nykonenko O. S., MD, PhD, DSc, Professor, Rector, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Corr. Member of NAS of Ukraine.

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chmulyk K. O., MD, Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University; Cardiovascular Surgeon of the Department of Cardiac Surgery, Zaporizhzhia Region Clinical Hospital, Ukraine.

Osaulenko V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Transplantation, Endocrine Surgery with a Cycle in Cardiovascular Surgery, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine"; Head of the Department of Cardiac Surgery, Zaporizhzhia Region Clinical Hospital, Ukraine.

Сведения об авторах:

Никоненко А. С., д-р мед. наук, профессор, ректор, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», академик НАМН Украины, чл.-корр. НАН Украины.
 Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.
 Чмуть К. О., аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет; сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии, КНП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина.
 Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантологии, эндокринной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», зав. отделением кардиохирургии, КНП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина.

Список літератури

- [1] Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis / O. S. Nykonenko, K. O. Chmul, A. O. Nykonenko et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 1. С. 31-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.121880>
- [2] Скорочувальна функція міокарда лівого шлуночка при порушенні метаболізму гомоцистеїну у хворих на ішемічну хворобу серця / О. С. Ніконенко, К. О. Чмуть, А. О. Ніконенко та ін. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2018. № 3. С. 17-23.
- [3] Vaziri N. D. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iranian journal of kidney diseases*. 2008. Vol. 2, Iss. 1. P. 1-10.
- [4] Михайлова К. В. Влияние гипергомоцистеинемии на нарушения внутрисосудистого свертывания крови и клиническое течение инфаркта миокарда : дис. канд. мед. наук : 14.00.06. ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет». Москва, 2008. 143 с.
- [5] Соболева Е. В. Новые возможности в терапии ишемической болезни сердца. *Справочник поликлинического врача*. 2008. № 8. С. 13-15.
- [6] Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) / B. M. McQuillan, J. P. Beilby, M. Nidorf et al. *Circulation*. 1999. Vol. 99, Iss. 18. P. 2383-2388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.18.2383>
- [7] Наумов А. В., Данильчик И. В., Сарана Ю. В. Три пути реметилирования гомоцистеина. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016. № 2. С. 27-32.
- [8] Сковрцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 3. С. 619-624.
- [9] Смирнова О. А. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у больных с различными формами ишемической болезни сердца : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.29 / ГУ «Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». Санкт-Петербург, 2008. 91 с.
- [10] Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Bi-directional Mendelian Randomization Analysis / N. Wang, C. Chen, L. Zhao et al. *EBioMedicine*. 2018. Vol. 28. P. 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.027>
- [11] Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia / R. Moretti, P. Caruso, M. Dal Ben et al. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017. Vol. 9. P. 169. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00169>
- [12] Куликов В. П., Черникова И. В., Костюченко Г. И. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий в зависимости от концентрации в крови гомоцистеина и С-реактивного белка. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006. № 2. С. 93-99.
- [13] Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) / B. M. McQuillan, J. P. Beilby, M. Nidorf et al. *Circulation*. 1999. Vol. 99, Iss. 18. P. 2383-2388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.18.2383>
- [14] Милевская И. В. Клиническое значение гомоцистеина у больных артериальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / ГОУВПО «Самарский государственный медицинский университет». Самара, 2008. 132 с.
- [15] Alani H., Tamimi A., Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World journal of nephrology*. 2014. Vol. 3, Iss. 4. P. 156-168. <https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.156>
- [16] Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae seropositivity / D. Sander, K. Winbeck, J. Klingelhöfer et al. *Circulation*. 2004. Vol. 109, Iss. 8. P. 1010-1015. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000117232.30832.EC>

References

- [1] Nykonenko, O. S., Chmul, K. O., Nykonenko, A. O., Osaulenko, V. V., Efimenko, & N. F. (2018). Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 31-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.121880>
- [2] Nykonenko, A. S., Chmul, K. O., Nykonenko, A. A., Molodan, O. V., & Osaulenko, V. V. (2018). Skorochuvalna funktsiia miokarda liivoho shlunochka pry porushenni metabolizmu homotsysteinu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia [The contractive function of the myocardium of the LV in the disturbance of homocysteine metabolism in IHD patients]. *Visnyk sertsivo-sudynnoi khirurgii*, (3), 17-23. [in Ukrainian].
- [3] Vaziri N. D. (2008). Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iranian journal of kidney diseases*, 2(1), 1-10.
- [4] Mikhailova, K. V. (2008). Vliyaniye gipergomotsisteinonii na narusheniya vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi i klinicheskoe techeniye infarkta miokarda (Dis. kand. med. nauk) [Influence of hyperhomocysteinemia on intravascular coagulation disorders and clinical course of myocardial infarction (PhD Dissertation)]. Moscow: Russian State Medical University. [in Russian].
- [5] Soboleva E. V. (2008). Novye vozmozhnosti v terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [New possibilities in the treatment of coronary heart disease]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, (8), 13-15. [in Russian].
- [6] McQuillan, B. M., Beilby, J. P., Nidorf, M., Thompson, P. L., & Hung, J. (1999). Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation*, 99(18), 2383-2388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.18.2383>
- [7] Naumov, A. V., Danilchik, I. V., & Sarana, Yu. V. (2016). Tri puti remetilirovaniya gomotsisteina [Three ways of homocysteine remethylation]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, (2), 27-32. [in Russian].
- [8] Skvortsov, Yu. I., & Korolkova, A. S. (2011). Gomotsistein kak faktor riska razvitiya IBS (obzor) [Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review)]. *Saratovskii nauchno-meditsinski zhurnal*, 7(3), 619-624. [in Russian].
- [9] Smirnova, O. A. (2008). *Prognosticheskoe znachenie gipergomotsisteinonii u bol'nykh s razlichnymi formami ishemicheskoi bolezni serdtsa* (Dis. kand. med. nauk) [Prognostic value of hyperhomocysteinemia in patients with various forms of ischemic heart disease (PhD Dissertation)]. Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. [in Russian].
- [10] Wang, N., Chen, C., Zhao, L., Chen, Y., Han, B., Xia, F., Cheng, J., Li, Q., & Lu, Y. (2018). Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Bi-directional Mendelian Randomization Analysis. *EBioMedicine*, 28, 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.027>
- [11] Moretti, R., Caruso, P., Dal Ben, M., Conti, C., Gazzin, S., & Tiribelli, C. (2017). Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 169. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00169>
- [12] Kulikov, V. P., Tchernikova, I. V., & Kostutchenko, G. I. (2006). Osobennosti ateroskleroticheskogo porazheniya sonnykh arterii v zavisimosti ot kontsentratsii v krovi gomotsisteina i C-reactivnogo belka [Association between carotid artery atherosclerotic lesions and plasma homocysteine concentrations, plasma C-reactive protein concentrations]. *Bulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, (2), 93-99. [in Russian].
- [13] McQuillan, B. M., Beilby, J. P., Nidorf, M., Thompson, P. L., & Hung, J. (1999). Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation*, 99(18), 2383-2388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.18.2383>
- [14] Milevskaya, I. V. (2008). *Klinicheskoe znachenie gomotsisteina u bol'nykh arterial'noi gipertoniei* (Dis. kand. med. nauk) [The clinical significance of homocysteine in patients with arterial hypertension (PhD Dissertation)]. Samara State Medical University. [in Russian].
- [15] Alani, H., Tamimi, A., & Tamimi, N. (2014). Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World journal of nephrology*, 3(4), 156-168. <https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.156>
- [16] Sander, D., Winbeck, K., Klingelhöfer, J., Etgen, T., & Conrad, B. (2004). Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation*, 109(8), 1010-1015. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000117232.30832.EC>

Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей

Ю. М. Степанов^{id A,F}, Н. Ю. Завгородня^{id *A,C,D,E}, О. Ю. Завгородня^{id A,B,C,D},
В. Б. Ягмур^{id B,C}, О. М. Татарчук^{id B,C}, О. П. Петішко^{id B,C}

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одна з найпоширеніших нозологічних форм у структурі хронічних дифузних захворювань печінки в дітей і дорослих у всьому світі. Рання діагностика форм НАЖХП, що здатні до швидкого прогресування, як-от неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), у дітей набуває найважливішого значення, оскільки терапевтичне втручання саме на ранніх етапах захворювання створює унікальні можливості зворотного розвитку патологічних змін та відновлення структури й функцій печінки. Незважаючи на різноманіття діагностичних шкал та індексів, лабораторна діагностика НАЖХП у дітей потребує пошуку нових неінвазивних тестів та їхньої валідації.

Мета роботи – дослідити відмінності рівнів маркера апоптозу цитокератину-18 (СК18) та комбінованого розрахункового маркера МАКК-3 у дітей із неалкогольним стеатогепатитом, простим стеатозом печінки, надмірною вагою та ожирінням без стеатозу.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 170 пацієнтів віком від 6 до 17 років. Середній вік хворих – $12,15 \pm 2,51$ року. За наявності стеатозу, стеатогепатиту, надмірної ваги та ожиріння пацієнтів поділили на 4 групи: перша – 37 хворих на НАСГ; друга – 53 пацієнти з простим стеатозом; третя – 65 осіб із надмірною вагою та ожирінням без стеатозу печінки; четверта (контрольна) – 15 дітей із нормальною вагою без стеатозу. Досліджували біохімічну гепатограму, показники вуглеводного обміну, а також СК18 імуноферментним методом із розрахунком індексу МАКК-3.

Результати. Середній рівень СК18 у дітей із НАСГ підвищувався в 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками дітей контрольної групи. Медіана СК18 хворих із НАСГ в 1,6 раза ($p < 0,05$) та 2,0 раза ($p < 0,05$) перевищувала показники 2 і 3 груп відповідно. Показники діагностичної точності порогового рівня СК18 87,4 У/л для діагностики НАСГ: чутливість – 81,8 %, специфічність – 70 %, AUC 0,736 ($p < 0,05$). Порівнюючи середні значення розрахункового індексу МАКК-3, виявили вірогідне підвищення цього показника в дітей із НАСГ порівняно з іншими групами ($p < 0,05$). Показники діагностичної точності порогового рівня МАКК-3 0,053 становили: чутливість – 90,9 %, специфічність – 81,6 %, AUC 0,958 ($p < 0,05$).

Висновки. У дітей із НАСГ зареєстрували вірогідне підвищення рівня СК18, а отже цей показник можна використовувати для ранньої неінвазивної діагностики НАСГ. Перевага розрахункового індексу МАКК-3 полягає у вищій діагностичній цінності та можливості його використання для стратифікації ризику несприятливого перебігу НАЖХП, що дасть змогу раціоналізувати визначення хворих, які потребують активного терапевтичного втручання.

Ключові слова: цитокератин-18, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, діагностична точність, діти.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 369-377

*E-mail: nzavgorodni75@gmail.com

Diagnostic accuracy of apoptosis markers in non-alcoholic fatty liver disease in children

Yu. M. Stepanov, N. Yu. Zavorodnia, O. Yu. Zavorodnia, V. B. Yahmur, O. M. Tatarchuk, O. P. Petishko

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as one of the most common chronic liver diseases in children and adults worldwide. Early diagnosis of rapidly progressive forms of NAFLD – non-alcoholic steatohepatitis (NASH) – is crucial, because therapeutic intervention in the early disease stages creates unique opportunities for the reversal of pathological changes and restoration of liver structure and function. Despite the variety of currently available diagnostic scales and indices, laboratory diagnosis of NAFLD in children requires new non-invasive tests and their validation.

Aim: To investigate the differences of cytokeratin-18 (CK18) and the combined marker MACK-3 levels in children with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), simple hepatic steatosis, overweight and obese children without hepatic steatosis.

Materials and methods. The study included 170 patients aged 6 to 17 years. The mean age of patients was (12.15 ± 2.51) years. According to the presence of steatosis, steatohepatitis, overweight and obesity, patients were divided into 4 groups: the 1st group consisted of 37 patients with NASH, the 2nd group – 53 patients with simple steatosis, the 3rd group – 65 overweight and obese patients without hepatic steatosis, the 4th group (control) – 15 patients with normal weight without steatosis. Biochemical hepatogram, carbohydrate metabolism investigation, as well as CK18 enzyme-linked immunosorbent assay, were conducted with the MACK-3 calculation.

Results. The average level of CK18 in children with NASH increased by 1.6 times ($P < 0.05$) compared with children of the control group. The median CK18 level in patients with NASH was by 1.6 times ($P < 0.05$) and 2.0 times ($P < 0.05$) higher than in groups 2 and 3, respectively. The threshold level of CK18 for the diagnosis of NASH was 87.4 U/l: its sensitivity was 81.8 %, specificity 70 %, AUC 0.736 ($P < 0.05$). Calculated index MACK-3 revealed a significant increase in children with NASH compared with other groups ($P < 0.05$). Threshold level of MACK-3 for the diagnosis of NASH was 0.053: sensitivity – 90.9 %, specificity – 81.6 %, AUC 0.958 ($P < 0.05$).

Key words: cytokeratin-18, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diagnostic accuracy, children.

Pathologia 2020; 17 (3), 369-377

Conclusions. Thus, in children with NASH, a significant increase in the CK18 level was found, which can be used for early non-invasive diagnosis of NASH in children. The advantage of the calculated index MACK-3 is the increase in diagnostic accuracy and the possibility of its use to stratify the risk of the progressive course of NAFLD, which will streamline the selection of patients for active therapeutic intervention.

Ключевые слова:
цитокератин-18
неалкогольная
жировая
болезнь печени,
неалкогольный
стеатогепатит,
диагностическая
точность, дети.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 369-377

Диагностическая ценность маркеров апоптоза при неалкогольной жировой болезни печени у детей

Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородняя, О. Ю. Завгородняя, В. Б. Ягмур, О. М. Татарчук, О. П. Петишко

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из самых распространенных нозологических форм в структуре хронических диффузных заболеваний печени у детей и взрослых во всем мире. Ранняя диагностика форм НАЖБП, способных к быстрому прогрессированию, в частности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), у детей приобретает важнейшее значение, так как терапевтическое вмешательство именно на ранних этапах заболевания создает уникальные возможности обратного развития патологических изменений и восстановления структуры и функций печени. Несмотря на многообразие диагностических шкал и индексов, лабораторная диагностика НАЖБП у детей требует поиска новых неинвазивных тестов и их валидации.

Цель работы – изучить различия уровней маркера апоптоза цитокератина-18 (СК18) и комбинированного расчетного маркера MACK-3 у детей с неалкогольным стеатогепатитом, простым стеатозом печени, с избыточным весом и ожирением без стеатоза.

Материалы и методы. В исследование включены 170 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет. Средний возраст пациентов – $12,15 \pm 2,51$ года. По наличию стеатоза, стеатогепатита, избыточного веса и ожирения пациентов поделили на 4 группы: первая – 37 пациентов с НАСГ; вторая – 53 больных с простым стеатозом; третья – 65 пациентов с избыточным весом и ожирением без стеатоза печени; четвертая (контрольная) – 15 детей с нормальным весом без стеатоза. Исследовали биохимическую гепатограмму, показатели углеводного обмена, а также СК18 иммуноферментным методом с расчетом индекса MACK-3.

Результаты. Средний уровень СК18 у детей с НАСГ повышался в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями детей контрольной группы. Медиана СК18 больных с НАСГ в 1,6 раза ($p < 0,05$) и 2,0 раза ($p < 0,05$) превышала показатели 2 и 3 групп соответственно. Показатели диагностической точности порогового уровня СК18 87,4 УЛ для диагностики НАСГ: чувствительность – 81,8 %, специфичность – 70 %, AUC 0,736 ($p < 0,05$). При сравнении средних значений расчетного индекса MACK-3 установлено достоверное повышение этого показателя у детей с НАСГ по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Показатели диагностической точности порогового уровня MACK-3 0,053 составили: чувствительность – 90,9 %, специфичность – 81,6 %, AUC 0,958 ($p < 0,05$).

Выводы. У детей с НАСГ отмечено достоверное повышение уровня СК18, а значит этот показатель может быть использован для ранней неинвазивной диагностики НАСГ. Преимущество расчетного индекса MACK-3 заключается в повышении диагностической ценности и возможности его использования для стратификации риска неблагоприятного течения НАЖБП, что позволит рационализировать отбор больных для активного терапевтического вмешательства.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одна з найпоширеніших нозологічних форм у структурі хронічних дифузних захворювань печінки в усьому світі. За даними Європейського реєстру педіатричних пацієнтів із НАЖХП (2018), загальна поширеність захворювання в дитячій популяції сягає 7,5 %, що значною мірою пов'язано зі збільшенням поширеності ожиріння серед дітей (16–22 %) [1].

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), морфологічним підґрунтям якого є лобулярне запалення, балонна дегенерація гепатоцитів, – несприятлива форма НАЖХП, що характеризується здатністю до швидкого прогресування, високою ймовірністю розвитку незворотних структурних змін, як-от фіброз і цироз печінки. Відсутність специфічних клінічних ознак захворювання, що призводить до пізнього звернення за медичною допомогою, стає перешкодою на шляху ранньої діагностики НАСГ у дітей. Так, під час первинної діагностики НАЖХП 10–25 % дітей мають 3–4 ступені фіброзу печінки [2], у підлітків на тлі морбідного ожиріння спостерігають істотно вищі ступені фіброзу порівняно з дорослими [3].

Нааявність фіброзу печінки є найсильнішим предиктором розвитку печінкових ускладнень і віддалених

наслідків захворювання в дорослих, а ступінь фіброзу – важливий фактор, що детермінує прогноз захворювання [4]. Швидкість прогресування структурних змін печінки може бути доволі високою в окремих хворих. За дворічний період спостереження Спілка дослідників з вивчення НАСГ (The Clinical Research Network in Nonalcoholic Steatohepatitis – NASH CRN) показала прогресування ступеня фіброзу у 25 % дітей, формування розвинутого фіброзу (>F2 за Metavir) у 20 % хворих [5]. Але критерії стратифікації хворих у групу ризику швидкого прогресування захворювання залишаються не визначеними. Отже, рання діагностика НАСГ, відбір хворих із ризиком несприятливого перебігу захворювання в дитячій практиці набувають надзвичайної актуальності.

Ступінь підвищення печінкових трансаміназ не є надійним маркером гістологічної активності запалення: в окремих випадках у дітей із нормальними або незначно підвищеними рівнями аланінамінотрансферази (АЛТ) можуть виявлятися високі ступені фіброзу печінки, тому орієнтування лише на рівні АЛТ призводить до неадекватного оцінювання ступеня пошкодження печінки [6].

Нині сформувався нагальна потреба пошуку безпечних та економічно ефективних діагностичних

альтернатив біопсії, яку вважають «золотим стандартом» для визначення активності запалення та стадії фіброзу печінки. Найбільшого розвитку в цьому напрямі набувають нові візуалізаційні технології (транз'єнтна, акустична імпульсна, зсувнохвильова, магнітно-резонансна еластографія), але їхнє застосування у клінічній практиці обмежується високою вартістю обладнання. Альтернативою стає ідентифікація потенційних нових лабораторних маркерів, що показують активність запалення, апоптозу, оксидативного стресу та фіброзу. З-поміж цих маркерів розрізняють ті, що спрямовані на підтвердження НАСГ, і ті, що призначені для виявлення й кількісного оцінювання фіброзу [7].

Результатом широкомасштабного співробітництва експертів із різних країн у проекті LITMUS (Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis) стало створення цілого спектра біомаркерів і прогностичних шкал для діагностики НАЖХП, НАСГ і фіброзу печінки, а також для моніторингу за перебігом захворювання. Однак, незважаючи на доволі високу точність запропонованих маркерів і комбінованих шкал, можливість застосування цих моделей у педіатричних пацієнтів потребує підтвердження та зовнішньої валідації [8].

Апоптоз – один з основних молекулярних механізмів загибелі гепатоцитів у разі НАСГ. Індукція апоптозу при НАСГ призводить до раннього каспаза-асоційованого розщеплення протеїнів цитоскелетної системи гепатоцитів – цитокератину-8 (СК8) та цитокератину-18 (СК18) [9]. Фрагменти цитокератинів здатні до вивільнення у кровообіг після порушення цілісності плазматичної мембрани гепатоцитів на пізніх стадіях апоптотичного процесу й характеризуються стійкістю до протеолізу, що свідчить про можливість їх визначення в сироватці крові.

Emer Fitzpatrick et al. (2010) показали істотне підвищення рівнів фрагментів СК18 у дітей із морфологічно підтвердженою НАЖХП порівняно зі здоровими [10]. Крім того, Zobair M. Younossi et al. (2008) показали наявність кореляції рівнів фрагментів СК18 у плазмі крові з важкістю захворювання, виявивши значуще зростання СК18 у дітей із НАСГ на відміну від пацієнтів з простим стеатозом [11]. Проте у великому когортному дослідженні Kenneth Cusi et al. (2014) поставили під сумнів діагностичну цінність СК18, а кількість досліджень, що присвячені можливості його застосування для діагностики НАСГ у дітей, взагалі обмежена [12].

Використання комбінованих розрахункових індексів зазвичай забезпечує підвищення діагностичної цінності окремих біомаркерів. Jerome Boursier et al. (2018) запропонували новий розрахунковий індекс, який ґрунтується на комбінації трьох незалежних предикторів розвинутого фіброзу (h₀Ma1-ir, Аст і СК18) – МАСК-3 для діагностики фібротичного НАСГ у дорослих [13]. У багатоцентровому дослідженні за участю 846 пацієнтів із морфологічно підтвердженою НАЖХП індекс МАСК-3 показав відмінні показники діагностичної цінності (чутливість – 90,0 %, специфічність – 94,2 %).

Отже, фрагменти СК18 – перспективні маркери неінвазивного оцінювання ступеня пошкодження

Таблиця 1. Параметри САР для визначення наявності й ступеня стеатозу [14,15]

Показник САР	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії
До 232 дБ/м	S ₀	менше ніж 10 %
233–255 дБ/м	S ₁	11–33 %
256–289 дБ/м	S ₂	34–66 %
Понад 290 дБ/м	S ₃	67–100 %

гепатоцитів у разі НАЖХП у дітей, а розрахунковий індекс МАСК-3, що ґрунтується на визначенні СК18, можна використовувати для визначення педіатричних хворих із ризиком несприятливого перебігу захворювання.

Мета роботи

Дослідити відмінності рівнів маркера апоптозу цитокератину-18 (СК18) та комбінованого розрахункового маркера МАСК-3 у дітей із неалкогольним стеатогепатитом, простим стеатозом печінки, надмірною вагою та ожирінням без стеатозу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження «випадок – контроль» залучили 170 пацієнтів віком від 6 до 17 років: 102 (60 %) хлопців, 68 (40 %) дівчат. Середній вік пацієнтів – 12,15 ± 2,51 року. Ознаки стеатозу печінки за даними транз'єнтної еластографії печінки (Fibroscan® 502 touch F60156, Echosense, Франція) мали 90 (53 %) пацієнтів: 37 (41 %) осіб – ознаки НАСГ, 53 (59 %) – простого стеатозу.

За наявністю стеатозу, що визначали за показником контрольованої атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter, САР) (табл. 1), НАСГ (за гендерспецифічними рівнями АЛТ) й наявністю надмірної ваги та ожиріння (відповідно до індексу маси тіла, ІМТ) пацієнтів поділили на 4 групи: перша – 37 хворих із НАСГ (22 %); друга – 53 пацієнти зі стеатогепатозом (31 %); третя – 65 осіб із надмірною вагою та ожирінням без стеатозу печінки (38 %); четверта (контрольна) – 15 дітей із нормальною вагою без стеатозу (9 %). Групи не мали значущих відмінностей за віком обстежених.

Критерій відбору до обстеження – надмірна вага та ожиріння. Критерії виключення з дослідження: інфекційні чи інші запальні хвороби, наявність ознак хронічного вірусного, аутоімунного та токсичного гепатитів.

Рівень СК-18 у сироватці крові визначали шляхом імуноферментного аналізу (ІФА) наборами фірми IDL Biotech AB (Швеція) за допомогою аналізатора «Stat Fax 303 Plus» (США), на якому вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 450 нм. Вміст інсуліну в сироватці крові визначали шляхом ІФА тест-набором фірми «DRG International, Inc.» (ФРН). Для оцінювання інсулінорезистентності використовували індекс НОМА1-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховували за формулою: $\text{НОМА1-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Таблиця 2. Характеристика дітей за статтю та віком

Група	Чоловіча стать, n	%	Жіноча стать, n	%	Вік, M ± m	Загалом, n
Група 1	29*	78 %*	8	22 %	12,1 ± 2,55	37
Група 2	35*	66 %*	18	34 %	12,9 ± 2,34	53
Група 3	32	49 %	33	51 %	11,60 ± 2,53	65
Група 4	6	40 %	9	60 %	12,3 ± 2,50	15
Загалом	102	60 %	68	40 %	12,15 ± 2,51	170

*: $p < 0,05$ – значущість відмінностей внутрішньогрупових показників за t-критерієм Стюдента.

Таблиця 3. Характеристика активності гепатоцитолізу та холестазу у групах дослідження (M ± SD)

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
Загальний білірубін, ммоль/л	10,16 ± 4,56	10,08 ± 0,62	9,59 ± 0,39	10,95 ± 1,09
АЛТ, Од/л	41,30 ± 16,93*.***	17,13 ± 0,59	15,91 ± 0,82	14,68 ± 1,29
АСТ, Од/л	31,20 ± 16,45*.***	16,41 ± 0,86	15,60 ± 0,69	3,18 ± 1,80
АСТ/АЛТ	0,77 ± 0,30*.***	1,64 ± 0,44	1,33 ± 0,55	1,10 ± 0,11
ГГТП, Од/л	27,60 ± 11,20*.***	17,40 ± 0,76	17,32 ± 0,66	14,95 ± 1,03

*: $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Уїтні щодо 4 групи; #: $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Уїтні щодо 2 групи;

***: $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Уїтні щодо 3 групи.

Таблиця 4. Характеристика показників вуглеводного обміну в обстежених, Me [Q1; Q2]

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
Інсулін, мкОД/мл	27,9 [22,6; 36,4]*.#	24,8 [15,3; 35,3]*.#	19 [13,4; 28,8]*	12,3 [8,5; 14,9]
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,7; 5,2]*.#	4,8 [4,5; 5,2]	4,6 [4,2; 5,2]	4,6 [4,3; 4,8]
НОМА-IR	6,2 [5,2; 8,5]*.#	5,3 [3,1; 7,7]*	4,0 [2,7; 6,0]*	2,4 [1,6; 2,9]

*: $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей за U-критерієм Манна–Уїтні щодо 4 групи; #: $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за U-критерієм Манна–Уїтні щодо 3 групи.

МАСК-3 – результат комбінації тестів (НОМА, АСТ і СК18) – розраховували за допомогою онлайн-калькулятора, що доступний за вебпосиланням: <http://forge.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/mack3-calculator.php> [16].

Статистичне опрацювання результатів досліджень виконали методами варіаційної статистики, що реалізовані стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, ліцензійний номер AGAR909E415822FA). Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента) за умов нормального розподілу ознак. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна–Уїтні). Відповідність розподілу нормальному закону перевіряли за допомогою методу Шапіро–Уїлка. Різницю вважали вірогідною, якщо рівень значущості (p) менше ніж 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном та Спірменом (залежно від того, до яких шкал належали дані). Для оцінювання діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за результатом визначали якість діагностичної моделі. За допомогою порогового значення розраховували чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичну цінність. Під час ROC-аналізу показників визначили оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності. Усі засоби для вимірювань, використані під час роботи, перевірені за чинним порядком.

До початку дослідження батьки пацієнтів поінформовані про методи та обсяг досліджень, надали згоду на їх проведення.

Результати

Серед дітей із НАЖХП (1 і 2 групи) переважали хлопці, 3 і 4 групи зівставні за ознакою статі пацієнтів (табл. 2). Співвідношення хлопців і дівчат у 1 групі становило 3,5 : 1,0, у 2 групі – 1,9 : 1,0. Групи зівставні за віком обстежених.

Діти з НАСГ відрізнялися від дітей 2, 3 і 4 груп вірогідним підвищенням рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТП), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та зниженням співвідношення АСТ/АЛТ (табл. 3).

У дітей із НАСГ визначили вірогідне збільшення вмісту інсуліну (у 2,3 раза, $p < 0,05$), глюкози натще та індексу НОМА-IR (у 2,6 раза, $p < 0,05$) щодо показників 4 групи (табл. 4). Пацієнти із НАСГ також вірогідно відрізнялися за рівнем інсуліну, глюкози натще та індексу НОМА-IR від дітей 3 групи.

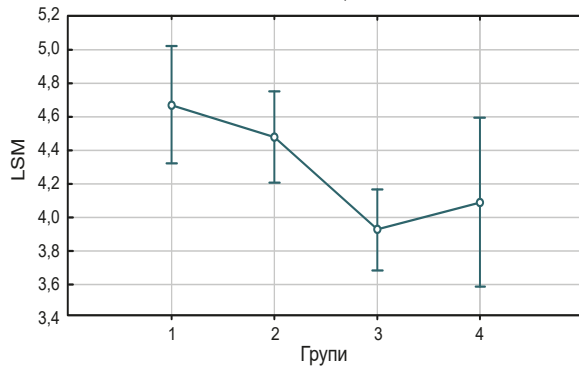
Діти із НАЖХП (1 і 2 групи) вірогідно відрізнялись від обстежених 3 групи за середніми значеннями показника жорсткості паренхіми печінки (liver stiffness measurement, LSM) ($p < 0,001$) (рис. 1А), а також за показником САР (рис. 1В).

Поділ пацієнтів із НАЖХП за частотою виявлення різних ступенів фіброзу (за шкалою Metavir) та стеатозу печінки наведений на рис. 2А, В.

Діти із НАСГ (1 група) відрізнялися більшою частотою виявлення фібротичних змін печінки різного ступеня (12,9 %) від дітей із простим стеатозом (6 %). Розбіжності за параметром САР зумовлені переважанням найвищого ступеня стеатозу (S3) в 1 групі порівняно з 2 групою.

Вміст СК-18 у сироватці крові хворих 1 групи вірогідно перевищував показники 2, 3 і 4 груп (в 1,6 раза, 2,0 раза, 1,6 раза відповідно, $p < 0,05$) (рис. 3).

1A Vertical bars denote 0,95 confidence intervals



1B Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

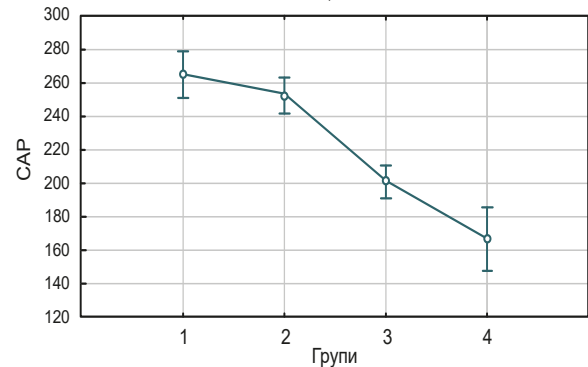
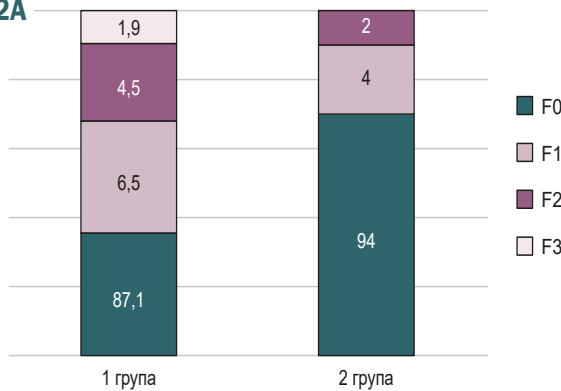


Рис. 1. Середні значення LSM (A) та CAP (B) печінки обстежених за даними транз'єнтної еластографії.

2A



2B

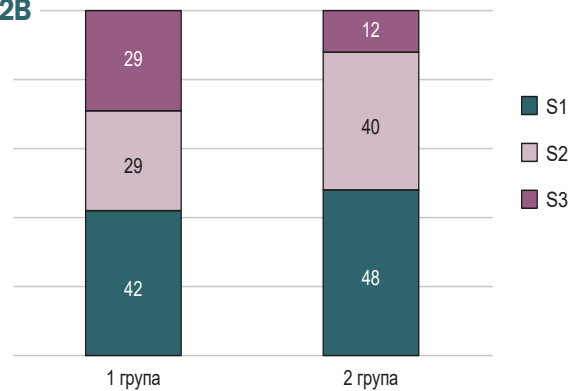


Рис. 2. Частота виявлення різних ступенів фіброзу (A) та стеатозу (B) у дітей із НАЖХП.

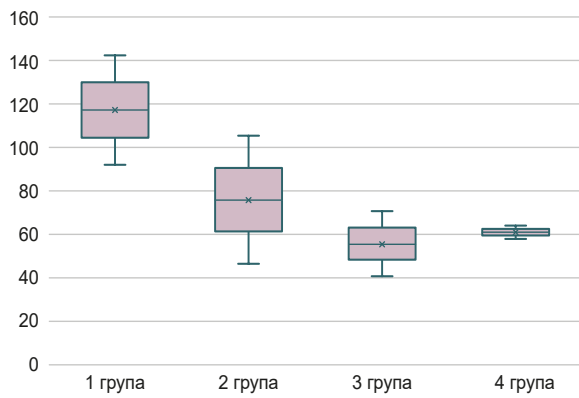


Рис. 3. Порівняння СК18 у групах дослідження (Me [Q₁; Q₂], min, max).

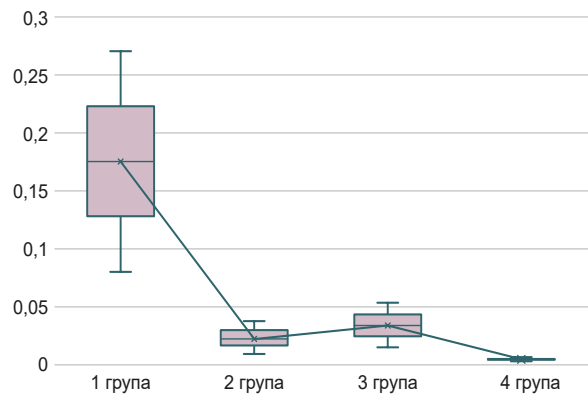


Рис. 4. Порівняння МАКК-3 у групах дослідження (Me [Q₁; Q₂], min, max).

Таблиця 5. Діагностичні характеристики СК18 при НАСГ

Показники, одиниці вимірювання	СК-18
Порогове значення, U/l	87,4
Чутливість, %	81,8
Специфічність, %	70,0
AUC	0,736
95 % ДІ	0,655–0,921
p (AUC)	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	73,3
Негативне прогностичне значення, %	84,6

Таблиця 6. Діагностична цінність МАКК-3 при НАСГ

Показники, одиниці вимірювання	МАКК-3
Порогове значення, U/l	0,053
Чутливість, %	90,9
Специфічність, %	84,6
AUC	0,958
95 % ДІ	0,788–0,999
p (AUC)	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	83,3
Негативне прогностичне значення, %	91,7

За допомогою ROC-аналізу визначили оптимальне порогове значення СК18 для діагностики НАСГ – 87,4 У/л (табл. 5), отримали такі показники діагностичної цінності: чутливість – 81,8 %, специфічність – 70,0 %, позитивне прогностичне значення – 73,3 %, негативне прогностичне значення – 84,6 %, площа під кривою (AUC) – 0,736 ($p < 0,05$).

У дітей із НАСГ виявили позитивні кореляційні зв'язки між рівнем СК18 і ступенем фіброзу печінки ($r = 0,39$; $p < 0,05$), ступенем стеатозу печінки ($r = 0,78$; $p < 0,001$), рівнем інсуліну ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Представники 1 групи мали вірогідно вищі середні значення індексу МАСК-3 порівняно з 2, 3 і 4 групами ($p < 0,05$) (рис. 4). Оптимальний пороговий рівень МАСК-3 для діагностики НАСГ становив 0,053 із чутливістю 90,9 %, специфічністю 84,6 %, позитивне прогностичне значення – 83,3 %, негативне прогностичне значення – 91,7 %, AUC – 0,958 ($p < 0,05$) (табл. 6). Невелика кількість дітей із фібротичними змінами печінки не дала змоги виявити значущі відмінності МАСК-3 за ступенем фіброзу й визначити порогові значення для діагностики розвинутого фіброзу.

Обговорення

За результатами дослідження, отримали доволі високі порівняно з даними транзйентної еластографії показники діагностичної точності СК18 для діагностики НАСГ у дітей: чутливість порогового значення СК18 ($\geq 87,4$ У/л) становила 81,8 %, специфічність – 70,0 %, AUC – 0,736 ($p < 0,05$). Отже, 81,8 % пацієнтів із припущенням про наявність НАСГ можуть бути ідентифіковані за допомогою СК18 й уникнути біопсії печінки, 30 % хворих можуть потребувати додаткових досліджень, зокрема морфологічного дослідження для уточнення діагнозу.

Мультицентрове валідаційне дослідження NASH CRN дорослих пацієнтів із морфологічно підтвердженою НАЖХП показало, що рівень СК18 у плазмі крові – незалежний предиктор НАСГ (AUC 0,83; 95 % ДІ: 0,75–0,91) [9]. Giovanni Musso et al. (2011) здійснили метааналіз 32 опублікованих досліджень, показали чутливість 78 % (0,64–0,92), специфічність 87 % (0,77–0,98), AUC 0,82 (0,78–0,88) СК18 для діагностики НАСГ у дорослих [17]. У метааналізі Lei He et al. (2017) визначено, що СК18 (М30) має помірну точність для диференційної діагностики НАСГ і НАЖХП: AUC 0,82 (95 % СІ, 0,79–0,85), чутливість 0,75 (95 % СІ, 0,69–0,81), специфічність 0,77 (95 % СІ, 0,68–0,84) [18].

Показники чутливості та специфічності СК18, що отримали під час дослідження, приблизно збігаються з даними метааналізу Lei He et al. Певні відмінності можуть бути пов'язані з тим, що верифікація НАЖХП у нашому дослідженні здійснена шляхом транзйентної еластографії, а не морфологічного дослідження печінки. Низький рівень специфічності тесту зумовлює необхідність його вдосконалення, яке можна здійснити шляхом комбінації СК18 з іншими маркерами або візуалізаційними методами [19].

Додаткова перевага СК18 перед іншими біомаркерами – його здатність корелювати з активністю гепатоцелюлярного апоптозу, тобто чітко показувати

ступінь пошкодження гепатоцитів [18]. Встановлено, що динамічні зміни рівня сироваткових фрагментів СК18 пов'язані з односпрямованими змінами активності запалення та ступеня фіброзу печінкової тканини, їх можна використовувати для моніторингу перебігу НАСГ і діагностики розвинутого фіброзу в дорослих і дітей [19,20]. Протягом дослідження виявили позитивний кореляційний зв'язок рівня СК18 зі ступенем фіброзу та стеатозу печінки, а також параметрами метаболічного профілю (рівнем інсуліну).

Поєднання СК18 з іншими маркерами або клінічними показниками дає змогу істотно підвищити діагностичну точність індексів (табл. 7). Панель апоптозу (запропонована Tarek I. Abu-Rajab Tamimi et al.), прогностична модель НАСГ (Zobair M. Younossi et al.) і діагностична панель НАЖХП демонструють вищі показники чутливості та специфічності при відмінних значеннях AUC порівняно з ізольованим визначенням СК18 [11,21,22]. Ці шкали залишаються невалідованими в дітей.

Комбінований розрахунковий індекс МАСК-3, який поєднує СК18 з маркерами, що асоційовані з ушкодженням печінки (АСТ) та інсулінорезистентністю (НОМА1-IR), показує важкість ураження печінки й має відмінну діагностичну точність (93,3 %) для виявлення фібротичного типу перебігу НАСГ [13]. За даними нашого дослідження, діти з НАСГ вірогідно відрізнялися від пацієнтів із простим стеатозом за рівнями МАСК-3. Показник діагностичної точності МАСК-3 для НАСГ (AUC 0,958; $p < 0,05$) суттєво перевищив діагностичну точність показника СК18 (AUC 0,736; $p < 0,05$). На жаль, обмежена кількість пацієнтів із фіброзом печінки не дала змоги визначити порогові значення МАСК-3 для розрізнення ступенів фіброзу.

Враховуючи значно вищі показники діагностичної точності транзйентної еластографії печінки у виявленні фіброзу будь-якого ступеня, у тому числі розвинутого, у разі НАСГ порівняно з іншими методиками візуалізації та неінвазивними маркерами, поєднання МАСК-3 та транзйентної еластографії, на нашу думку, доцільне для поліпшення ефективності селекції педіатричних хворих щодо виконання біопсії печінки й активного терапевтичного втручання (табл. 8).

Алгоритм діагностики НАСГ із використанням СК18 і МАСК-3 наведений на рис. 5.

Дослідження, що присвячені індексу МАСК-3 у педіатричній популяції в доступній фаховій літературі відсутні, тому ця робота є першою спробою удосконалення діагностичного алгоритму шляхом визначення ефективності застосування цього показника для діагностики форм НАЖХП, що здатні до швидкого прогресування, й визначення осіб, які потребують морфологічного дослідження та інтенсифікації терапії.

Отже, СК18 – надійний скринінговий маркер, що дає змогу відрізнити пацієнтів із НАСГ і хворих із НАЖХП. Перевага комбінованого розрахункового індексу МАСК-3 полягає в підвищенні діагностичної точності й реалізації можливості виявлення форм НАЖХП, що здатні до швидкого прогресування, оскільки саме активний НАСГ зумовлює прогресування фіброзу під час НАЖХП [23]. Поєднання МАСК-3 з транзйентною еластографією в педіатричній популяції

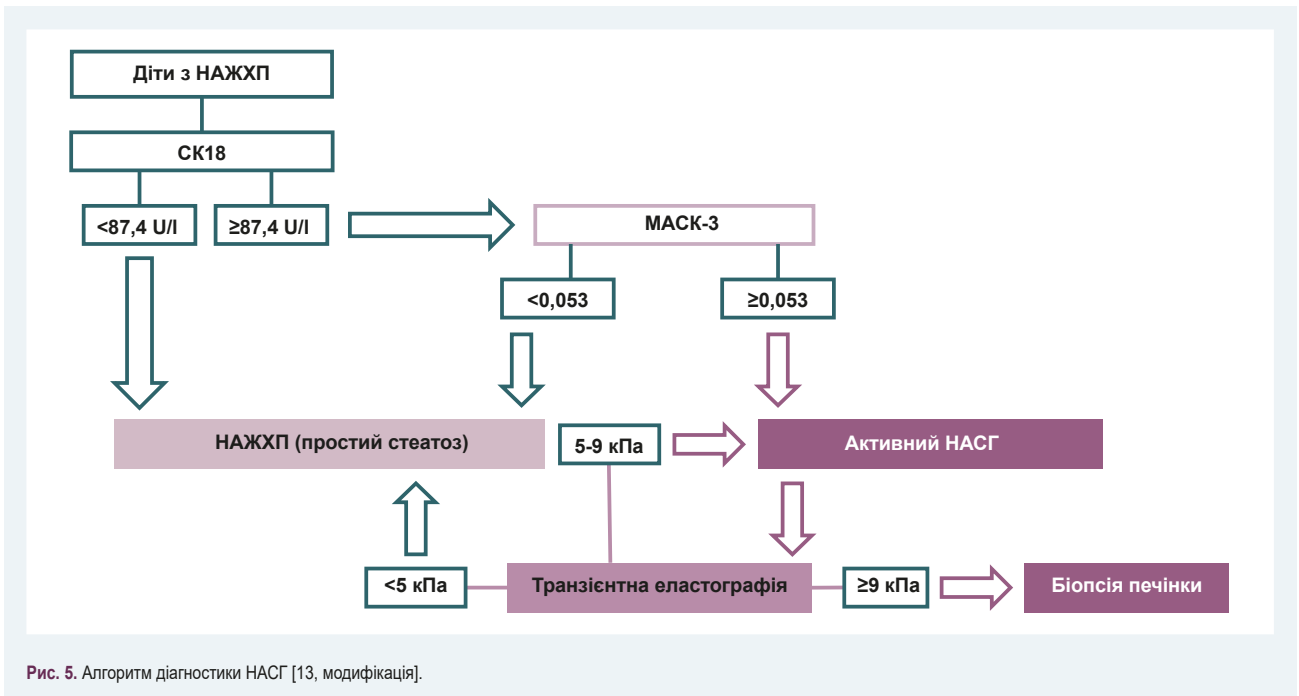


Рис. 5. Алгоритм діагностики НАСГ [13, модифікація].

Таблиця 7. Характеристика комбінованих СК18-асоційованих шкал діагностики НАСГ

Діагностична панель	Досліджувані біомаркери	Чутливість, %	Специфічність, %	AUC	Зовнішня валідація	Валідація в педіатричній популяції	Посилання
Панель апоптозу	СК18 розчинні фрагменти Fas, Fas-ліганди	88	89	0,79–0,93	+	–	[22]
НАСГ прогностична модель	СК18-М30, СК18-М65, адипонектин, резистин	95,5	70,2	0,91	+	–	[11]
НАЖХП діагностична панель	Цукровий діабет 2 типу, стать, ІМТ, тригліцериди, СК18-М30, СК18-М65-М30	91	47	0,81	–	–	[23]

Таблиця 8. Порівняльна характеристика різних неінвазивних тестів у діагностиці фіброзу при НАЖХП [4]

Маркер	Інтерпретація	Діагностична точність	Вартість
PNFS	PNFS ≥26 % зі специфічністю 92 % прогнозує розвинутий фіброз PNFS ≤8 % з чутливістю 97 % виключає розвинутий фіброз	AUC 0,74 для розвинутого фіброзу (F ≥2)	+
Гіалуронова кислота (hyaluronic acid, HA)	HA ≥1200 нг/мл: ймовірність фіброзу 7 % (95 % CI: 1–14 %) HA ≥2100 нг/мл ймовірність F2–F4: 89 % (95 % CI: 75–100 %)	AUC 0,95	++
СК18 і перцентиль обводу талії	Значення 35 з чутливістю 97 % виключає фіброз Значення 82 зі специфічністю 88% прогнозує розвинутий фіброз	AUC 0,84 для будь-якого фіброзу	++
ELF	ELF ≥9,28 ймовірності будь-якого фіброзу ELF ≥10,18 ймовірності значущого фіброзу ELF ≥10,51 ймовірності розвинутого фіброзу	AUC 0,92 для фіброзу будь-якого ступеня AUC 0,98 для значущого фіброзу AUC 0,99 для розвинутого фіброзу	++
Транзйентна еластографія	5–7 кПа: F1–4 7–9 кПа: F2–4 9 кПа: F3–4	AUC 0,977 для фіброзу будь-якого ступеня AUC 0,992 для значущого фіброзу AUC 1,000 для розвинутого фіброзу	+++
Магнітно-резонансна еластографія	Значення жорсткості печінки 2,71 кПа має чутливість 88 % і специфічність 85 % при фіброзі ≥F2	AUC 0,92 для значущого фіброзу	+++
Акустична імпульсна еластографія (ARFI)	Порогове значення 2,0 м/с для фіброзу ≥F3	100 % чутливість, 39 % специфічність для розвинутого фіброзу	+++

+: низька; ++: середня; +++: висока

допоможе раціоналізувати стратифікацію пацієнтів із НАСГ для виконання морфологічного дослідження печінки й мінімізувати ризики для хворих.

Висновки

1. Визначення вмісту маркера апоптотичної загибелі гепатоцитів (цитокератину 18) у сироватці крові дає можливість підвищити ефективність ран-

ньої діагностики НАСГ у дітей. Доступність та якісний профіль діагностичної точності (чутливість – 81,8 %, специфічність – 70,0 %) цього маркера дають змогу рекомендувати його використання на первинній і вторинній ланці системи охорони здоров'я.

2. Комбінація маркера апоптозу СК18 із маркерами ушкодження гепатоцитів (АСТ) та інсулінорезистентності (НОМА-ІР) у розрахунковому індексі МАСК-3 завдяки поліпшенню показників діагностичної точності

(чутливість – 90,9 %, специфічність – 84,6 %) розширює можливості діагностики активного НАСГ у дітей.

3. Поєднання визначення СК18, розрахункового індексу МАСК-3 із виконанням транзйентної еластографії дає змогу створити алгоритм діагностики НАСГ у пацієнтів із НАЖХП та поліпшити ефективність ранньої діагностики НАСГ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливостей застосування СК18-асоційованих маркерів для диференційної діагностики різних ступенів фіброзу печінки й розвинутого фіброзу при НАЖХП.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» «Вивчити провідні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів», № держреєстрації 0114U005583.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 05.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.10.2020

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, заслужений лікар України.

ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Завгородня Н. Ю., канд. мед. наук, зав. відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-5821-1351](https://orcid.org/0000-0001-5821-1351)

Завгородня О. Ю., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-1758-3981](https://orcid.org/0000-0002-1758-3981)

Ягмур В. Б., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу захворювань печінки та підшлункової залози, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-1738-4624](https://orcid.org/0000-0002-1738-4624)

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-0672-972X](https://orcid.org/0000-0002-0672-972X)

Петішко О. П., науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-4559-4055](https://orcid.org/0000-0002-4559-4055)

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine. Zavorodnia N. Yu., MD, PhD, Head of the Pediatric Gastroenterology Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro. Zavorodnia O. Yu., MD, PhD, Senior Researcher of the Pediatric Gastroenterology Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Yahmur V. B., MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreatic Diseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD in Biology, Senior Researcher of the Department of Scientific Researches, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Petishko O. P., Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Сведения об авторах:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро; главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, заслуженный врач Украины.

Завгородняя Н. Ю., канд. мед. наук, зав. отделом детской гастроэнтерологии, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Завгородняя О. Ю., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела детской гастроэнтерологии, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Ягмур В. Б., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний печени и поджелудочной железы, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Татарчук О. М., канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского сектора, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Петішко О. П., научный сотрудник отдела научно-организационной, методической работы и информационных технологий, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Список літератури

- [1] European paediatric non-alcoholic fatty liver disease registry (EU-PNAFLD): Design and rationale / J. P. Mann, A. Vreugdenhil, P. Socha et al. *Contemporary clinical trials*. 2018. Vol. 75, 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.11.003>
- [2] Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications / P. Selvakumar, M. N. Kabbany, V. Nobili, N. Alkhouri. *Pediatric clinics of North America*. 2017. Vol. 64, Iss. 3. P. 659-675. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.008>
- [3] Ko J. S. New Perspectives in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Natural History. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2019. Vol. 22, Iss. 6. P. 501-510. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.6.501>
- [4] The search for noninvasive methods to identify liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease / C. Mandelia, M. N. Kabbany, P. K. Conjeevaram Selvakumar, N. Alkhouri. *Biomarkers in medicine*. 2018. Vol. 12, Iss. 3. P. 265-273. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0038>
- [5] Goyal N. P., Schwimmer, J. B. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in liver disease*. 2016. Vol. 20, Iss. 2. P. 325-338. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.003>
- [6] NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) / M. B. Vos, S. H. Abrams, S. E. Barlow et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017. Vol. 64, Iss. 2. P. 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- [7] NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs / V. Nobili, A. Alisi, L. Valenti et al. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 16, Iss. 9. P. 517-530. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0169-z>
- [8] Drajer L., Benninga M., Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 13, Iss. 5. P. 447-461. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595589>
- [9] Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study / A. E. Feldstein, A. Wieckowska, A. R. Lopez et al. *Hepatology*. 2009. Vol. 50, Iss. 4. P. 1072-1078. <https://doi.org/10.1002/hep.23050>
- [10] Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD / E. Fitzpatrick, R. R. Mity, A. Quaglia et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010. Vol. 51, Iss. 4. P. 500-506. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e376be>
- [11] A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / Z. M. Younossi, M. Jarrar, C. Nugent et al.

- Obesity surgery*. 2008. Vol. 18, Iss. 11. P. 1430-1437. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9506-y>
- [12] Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / K. Cusi, Z. Chang, S. Harrison et al. *Journal of hepatology*. 2014. Vol. 60, Iss. 1. P. 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.042>
- [13] Screening for therapeutic trials and treatment indication in clinical practice: MACK-3, a new blood test for the diagnosis of fibrotic NASH / J. Boursier, R. Anty, L. Vonghia et al. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018. Vol. 47, Iss. 10. P. 1387-1396. <https://doi.org/10.1111/apt.14621>
- [14] Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / V. de Lédinghen, J. Vergniol, J. Foucher et al. *Liver international*. 2012. Vol. 32, Iss. 6. P. 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>
- [15] Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients / N. K. Desai, S. Hamey, R. Raza et al. *The Journal of pediatrics*. 2016. Vol. 173. P. 160-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.021>
- [16] MACK-3 (combination of hoMa, Ast and CK18): A promising novel biomarker for fibrotic non-alcoholic steatohepatitis / K. H. Chuah, W. Wan Yusoff, P. Sthaneshwar et al. *Liver international*. 2019. Vol. 39, Iss. 7. P. 1315-1324. <https://doi.org/10.1111/liv.14084>
- [17] Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano. *Annals of medicine*. 2011. Vol. 43, Iss. 8. P. 617-649. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.518623>
- [18] Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. He, L. Deng, Q. Zhang et al. *BioMed research international*. 2017. Vol. 2017. P. 9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>
- [19] Serum cytokeratin-18 and its relation to liver fibrosis and steatosis diagnosed by FibroScan and controlled attenuation parameter in nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus patients / S. K. Darweesh, R. A. AbdElAziz, D. S. Abd-ElFatah et al. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 31, Iss. 5. P. 633-641. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001385>
- [20] Effect of diet-induced weight loss on cytokeratin-18 levels in overweight and obese patients with liver fibrosis / M. Safarian, S. Mohammadpour, M. Shafiee et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2019. Vol. 13, Iss. 2. P. 989-994. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.005>
- [21] An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis / T. I. Tamimi, H. M. Elgouhari, N. Alkhouri et al. *Journal of hepatology*. 2011. Vol. 54, Iss. 6. P. 1224-1229. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.023>
- [22] A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis / Z. M. Younossi, S. Page, N. Rafiq et al. *Obesity surgery*. 2011. Vol. 21, Iss. 4. P. 431-439. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0204-1>
- [23] Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / P. Angulo, D. E. Kleiner, S. Dam-Larsen et al. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149, Iss. 2. P. 389-397.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>
- [7] Nobili, V., Alisi, A., Valenti, L., Miele, L., Feldstein, A. E., & Alkhouri, N. (2019). NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(9), 517-530. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0169-z>
- [8] Draijer, L., Benninga, M., & Koot, B. (2019). Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(5), 447-461. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595589>
- [9] Feldstein, A. E., Wieckowska, A., Lopez, A. R., Liu, Y. C., Zein, N. N., & McCullough, A. J. (2009). Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*, 50(4), 1072-1078. <https://doi.org/10.1002/hep.23050>
- [10] Fitzpatrick, E., Mitry, R. R., Quaglia, A., Hussain, M. J., DeBruyne, R., & Dhawan, A. (2010). Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 51(4), 500-506. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e376be>
- [11] Younossi, Z. M., Jarrar, M., Nugent, C., Randhawa, M., Afendy, M., Stepanova, M., Rafiq, N., Goodman, Z., Chandhoke, V., & Baranova, A. (2008). A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obesity surgery*, 18(11), 1430-1437. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9506-y>
- [12] Cusi, K., Chang, Z., Harrison, S., Lomonaco, R., Bril, F., Orsak, B., Ortiz-Lopez, C., Hecht, J., Feldstein, A. E., Webb, A., Louden, C., Goros, M., & Tio, F. (2014). Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 60(1), 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.042>
- [13] Boursier, J., Anty, R., Vonghia, L., Moal, V., Vanwolleghem, T., Canivet, C. M., ... Francque, S. (2018). Screening for therapeutic trials and treatment indication in clinical practice: MACK-3, a new blood test for the diagnosis of fibrotic NASH. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(10), 1387-1396. <https://doi.org/10.1111/apt.14621>
- [14] de Lédinghen, V., Vergniol, J., Foucher, J., Merrouche, W., & le Bail, B. (2012). Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver international*, 32(6), 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>
- [15] Desai, N. K., Hamey, S., Raza, R., Al-Ibraheemi, A., Shillingford, N., Mitchell, P. D., & Jonas, M. M. (2016). Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *The Journal of pediatrics*, 173, 160-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.021>
- [16] Chuah, K. H., Wan Yusoff, W., Sthaneshwar, P., Nik Mustapha, N. R., Mahadeva, S., & Chan, W. K. (2019). MACK-3 (combination of hoMa, Ast and CK18): A promising novel biomarker for fibrotic non-alcoholic steatohepatitis. *Liver international*, 39(7), 1315-1324. <https://doi.org/10.1111/liv.14084>
- [17] Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., & Pagano, G. (2011). Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of medicine*, 43(8), 617-649. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.518623>
- [18] He, L., Deng, L., Zhang, Q., Guo, J., Zhou, J., Song, W., & Yuan, F. (2017). Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2017, 9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>
- [19] Darweesh, S. K., AbdElAziz, R. A., Abd-ElFatah, D. S., AbdElazim, N. A., Fathi, S. A., Attia, D., & AbdAllah, M. (2019). Serum cytokeratin-18 and its relation to liver fibrosis and steatosis diagnosed by FibroScan and controlled attenuation parameter in nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus patients. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 31(5), 633-641. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001385>
- [20] Safarian, M., Mohammadpour, S., Shafiee, M., Ganji, A., Soleimani, A., Nematy, M., & Bahari, A. (2019). Effect of diet-induced weight loss on cytokeratin-18 levels in overweight and obese patients with liver fibrosis. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(2), 989-994. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.005>
- [21] Tamimi, T. I., Elgouhari, H. M., Alkhouri, N., Yerian, L. M., Berk, M. P., Lopez, R., Schauer, P. R., Zein, N. N., & Feldstein, A. E. (2011). An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Journal of hepatology*, 54(6), 1224-1229. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.023>
- [22] Younossi, Z. M., Page, S., Rafiq, N., Biredinc, A., Stepanova, M., Hosain, N., Afendy, A., Younoszai, Z., Goodman, Z., & Baranova, A. (2011). A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obesity surgery*, 21(4), 431-439. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0204-1>
- [23] Angulo, P., Kleiner, D. E., Dam-Larsen, S., Adams, L. A., Bjornson, E. S., Charatcharoenwitthaya, P., Mills, P. R., Keach, J. C., Lafferty, H. D., Stahler, A., Hafidaddottir, S., & Bendtsen, F. (2015). Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 149(2), 389-397.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>

Гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов експериментальної хронічної церебральної гіперперфузії

О. Ю. Гарматіна  *A,B,C,D,E, К. В. Розова  C,D,E, А. Г. Портниченко  E,F

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
хронічна
церебральна
гіперперфузія,
оклюзія загальної
сонної артерії,
артеріальна
гіпертензія.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 378-383

*E-mail:
harmatina@ukr.net

Хронічну церебральну гіперперфузію та артеріальну гіпертензію вважають факторами ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, але патофізіологічні механізми, які лежать в їхній основі, залишаються нез'ясованими.

Мета роботи – дослідити гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов хронічної церебральної гіперперфузії.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на щурах ліній Wistar і SHR (6 тижнів, вага 95–100 г), яким перев'язували ліву загальну сонну артерію для моделювання хронічної гіперперфузії головного мозку (ХГГМ). Усі маніпуляції виконали на анестезованих кетаміном (60 мг/кг, і.п.) тваринах. Через 8 тижнів вивчали особливості ушкодження гіпокампа обох півкуль головного мозку.

Результати. Показана міжпівкульова різниця за кількістю клітин гіпокампа з ознаками фрагментації ядра в контрольних щурів ліній Wistar і SHR із перевагою показника в останніх зліва. Моделювання ХГГМ викликало ушкодження гіпокампа обох півкуль головного мозку. У цих умовах кількість пошкоджених клітин гіпокампа більша у SHR щурів порівняно зі щурами лінії Wistar у лівій півкулі на 34,7 % ($p < 0,05$), а у правому гіпокампі щурів обох ліній збільшення кількості таких клітин майже однакове.

Висновки. Результати дослідження показали, що збільшення кількості клітин гіпокампа з ознаками фрагментації ядра при ХГГМ спостерігали в щурів обох ліній, але вираженість змін більша саме у тварин лінії SHR. Це свідчить про підвищення ступеня ризику структурних ушкоджень мозку за наявності гіпертензії.

Key words:
chronic cerebral
hypoperfusion,
occlusion of
common carotid
artery, arterial
hypertension.

Pathologia
2020; 17 (3), 378-383

Histological changes in the hippocampus of both cerebral hemispheres of Wistar and SHR rats under experimental chronic cerebral hypoperfusion

O. Yu. Harmatina, K. V. Rozova, A. H. Portnychenko

Chronic cerebral hypoperfusion (ChCH) and arterial hypertension are the factors of risk for cerebrovascular diseases, nevertheless the underlying pathophysiological mechanisms remain unclear.

Aim. To investigate histological hippocampal changes in both cerebral hemispheres of Wistar and SHR rats under the chronic cerebral hypoperfusion conditions.

Materials and methods. The experiments were carried out on male Wistar and SHR rats (6 weeks old, weight 95–100 g), which underwent occlusion of left common carotid artery to model ChCH. All manipulations were carried out in anesthetized with ketamine (60 mg/kg, i.p.) animals. In 8 weeks, the features of the hippocampal structure damage were studied.

Results. An interhemispheric difference in the level of hippocampal cells with the signs of nuclear fragmentation in the control Wistar and SHR rats with more pronounced indices in the latter on the left was shown. ChCH modeling caused hippocampal damage in both cerebral hemispheres. Under these conditions, the number of damaged hippocampal cells was higher in SHR than in Wistar rats on the left by 34.7 % ($P < 0.05$), and in the right hippocampus of both lines' rats the increase in such cells was almost the same.

Conclusion. Taken together, these data showed that an increase in the number of neurons with the signs of nuclear fragmentation under ChCH was observed in both rat lines, and the severity of changes was greater in SHR animals, which indicates an increased risk of structural brain damage in the presence of hypertension.

Гистологические изменения гиппокампа обоих полушарий головного мозга крыс линий Wistar и SHR при экспериментальной хронической церебральной гипоперфузии

О. Ю. Гарматина, Е. В. Розова, А. Г. Портниченко

Хроническую церебральную гипоперфузию и артериальную гипертензию считают факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний, и лежащие в их основе патофизиологические механизмы остаются неясными.

Цель работы – исследовать гистологические изменения гиппокампа обоих полушарий головного мозга крыс линий Wistar и SHR в условиях хронической церебральной гипоперфузии.

Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах линий Wistar и SHR (6 недель, масса 95–100 г), которым перевязывали левую общую сонную артерию для моделирования хронической гипоперфузии головного мозга (ХГГМ). Все манипуляции выполняли на анестезированных кетамин (60 мг/кг, i.p.) животными. Через 8 недель изучали особенности повреждения гиппокампа обоих полушарий головного мозга.

Результаты. Показана межполушарная разница по уровню клеток гиппокампа с признаками фрагментации ядра у контрольных крыс линий Wistar и SHR с более выраженными показателями у последних слева. Моделирование ХГГМ вызывало повреждение гиппокампа обоих полушарий головного мозга. В данных условиях количество поврежденных клеток гиппокампа больше у SHR крыс по сравнению с крысами линии Wistar слева на 34,7 % ($p < 0,05$), а в правом гиппокампе крыс обеих линий прирост таких клеток практически одинаковый.

Выводы. Результаты показали, что увеличение количества нейронов гиппокампа с признаками фрагментации ядра при ХГГМ отмечено у крыс обеих линий, и выраженность изменений больше именно у животных линии SHR. Это свидетельствует об увеличении риска структурных повреждений мозга при наличии гипертензии.

Ключевые слова: хроническая церебральная гипоперфузия, окклюзия общей сонной артерии, артериальная гипертензия.

Патология. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 378-383

Хронічна гіперперфузія головного мозку (ХГГМ) – важливий механізм розвитку захворювань центральної нервової системи (ЦНС). Судинні фактори ризику розвитку цереброваскулярної патології спричиняють передусім інсульти, хронічну ішемію головного мозку (ГМ), дегенеративні захворювання та судинні когнітивні порушення, що асоційовані з ними [1]. З-поміж них гіпертонія має найбільше значення, оскільки головний мозок являє собою ранню мішень для пошкодження органів унаслідок змін артеріального тиску (АТ).

Артеріальна гіпертензія – важливий фактор порушення мозкового кровотоку. Показано, що в разі розвитку цереброваскулярної патології на тлі підвищеного АТ виявляють зони гіперперфузії, що більше виражена в пацієнтів зі стенооклюзвальними ураженнями магістральних судин голови та шиї [2]. Патологічні процеси, викликані гіпертензією, можуть зумовлювати порушення когнітивних функцій людини, викликаючи ушкодження тканини головного мозку, впливаючи на мікроструктуру білої речовини [3].

Майже відсутні відомості про структурні зміни гіпокампа, який дуже чутливий до ішемії, за умов хронічної цереброваскулярної патології, зокрема ХГГМ та хронічно підвищеного артеріального тиску.

Мета роботи

Дослідити гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов хронічної церебральної гіперперфузії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на самцях щурах ліній Wistar і SHR (6 тижнів, вага 95–100 г на початку експерименту). Тварин утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології імені О. О. Богомольця при стандартному світловому режимі (12 годин – день, 12 годин – ніч). Дослідження виконали згідно з міжнародними конвенціями щодо захисту тварин, яких застосовують з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1985), а також згідно з положеннями комітету з біоетики Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України.

Тварин поділили на 4 групи: 1 – контрольна, несправжньооперовані (sham-operated) щури лінії Wistar

($n = 10$); 2 – контрольна, несправжньооперовані (sham-operated) щури лінії SHR ($n = 10$); 3 – щури лінії Wistar, яким моделювали ХГГМ шляхом створення хронічної оклюзії загальної сонної артерії (ХОЗСА) ($n = 10$); 4 – щури лінії SHR, яким моделювали ХГГМ ($n = 10$). Під час моделювання ХОЗСА щурам під кетаміновим наркозом (1 мл/300 г) перев'язували ліву загальну сонну артерію на рівні середньої третини судини двома лігатурами, після цього рану ушивали. У контрольній групі виконували аналогічні дії без перев'язки артерії.

Через 8 тижнів після накладання лігатури у тварин вивчали особливості пошкодження гіпокампа в обох півкулях ГМ (ліва – ЛП, права – ПП). Після декапітації ГМ швидко видаляли, тричі промивали охолодженим розчином PBS (PBS: NaCl 8,0 г, KCl 0,2 г, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 2,8 г, KH_2PO_4 0,2 г, pH 7,4, 4 °C) та фіксували у формальдегіді.

Для верифікації пошкодження головного мозку під час моделювання ХГГМ здійснили гістологічне дослідження структури тканини головного мозку тварин до та після експерименту в фіксованих формальдегідом (10 % розчин нейтрального формаліну) зразках. Тканини для гістологічних досліджень готували за допомогою апарата для автоматичної проводки гістологічних препаратів (Leica TP 1020, КНП), насичували парафіном у комбінованому модулі для заливки в парафінові блоки гістологічних препаратів (Leica EG 1150 H+C, КНП). Зрізи для мікроскопічного дослідження готували за допомогою мікротому (Microm HM325, Thermo Scientific, КНП), який дає змогу отримати зрізи завтовшки до 2 мкм. Після цього їх забарвлювали гематоксиліном та еозином, фіксували бальзамом і накривали покривним склом. Оцінювали загальну структуру мозкової тканини (структуру поля CA1 гіпокампа) під світловим мікроскопом ($\times 400$). Зображення поля CA1 гіпокампа фіксували за допомогою цифрової камери (Levenhuk M1400 PLUS, USA).

Кількість і співвідношення нормальних і пошкоджених нейронів у гіпокампі обраховували на фотографіях, що отримали, за методом [4], використовуючи комп'ютерну програму ImageJ (USA) [5]. У CA1 обох гіпокампів обрали три окремих поля розміром $500 \times 300 \mu\text{m}$ при збільшенні $\times 20$, у кожному підраховували кількість нормальних і пошкоджених нейронів, наводили як суму нейронів на трьох вибраних зображеннях. Кількість

Таблиця 1. Кількість нейронів з ознаками фрагментації ядра в гіпокампі щурів ліній Wistar і SHR при ХГГМ ($M \pm m$)

Групи тварин	Кількість на 100 клітин, од.	
	Лівий гіпокамп	Правий гіпокамп
Щури лінії Wistar		
Контроль	24,7 \pm 1,1 [#]	19,7 \pm 1,2
Оклюзія	32,6 \pm 1,4 ^{*#}	26,7 \pm 0,8 [*]
SHR щури		
Контроль – SHR	33,1 \pm 2,1 [#]	19,4 \pm 1,5
Оклюзія – SHR	43,9 \pm 1,8 ^{*#}	25,1 \pm 1,1 [*]

*: порівняно з контролем $p < 0,05$; #: $p < 0,05$ між правим і лівим гіпокампом.

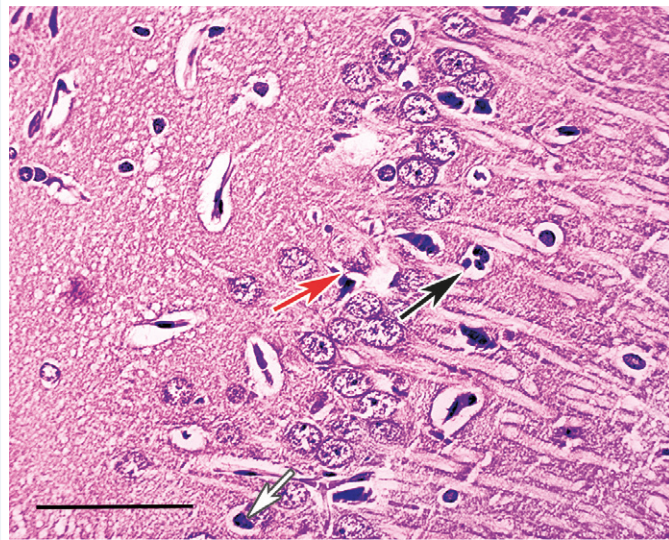


Рис. 1. Структурні зміни в нейронах CA1 поля лівого гіпокампа. Клітини з різними ознаками пошкодження: онкоз (червона стрілка), фрагментація ядра (біла стрілка), фрагментація ядра та наявність аутофагосом (чорна стрілка). Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Об'єктив $\times 40$, шкала 50 мкм.

життєздатних і пошкоджених нейронів із трьох полів кожної тварини усереднювали та використовували під час наступного статистичного аналізу. Дані наведені як кількість життєздатних нейронів, пошкоджених нейронів і відсоток пошкоджених нейронів на площу. Останні розраховували за формулою: $[\text{пошкоджені нейрони} / (\text{життєздатні нейрони} + \text{пошкоджені нейрони})] \times 100$.

Статистично результати опрацювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою програм GraphPad Prism version 8.1.0.325 for Windows (GraphPad Software, США, ліцензійний № GPS-1461670-TEQH-6AC22), використовуючи однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) і post hoc аналіз за Бонферроні. Результати наведені як середнє значення \pm стандартна похибка середнього. За критерієм Шапіро–Уїлка результати відповідали нормальному закону розподілу. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Гістологічні характеристики гіпокампа щурів у контролі. Морфометричне дослідження показало вірогідні кількісні відмінності гіпокамлів щурів обох

ліній Wistar і SHR. Середня кількість нейронів у щурів контрольної групи лінії Wistar, що визначена для зони CA1 правого гіпокампа, становила $21,5 \pm 1,8$ од. у полі зору ($\times 400$), для лівого – $21,4 \pm 2,4$ од. у полі зору ($\times 400$). У гіпокампі контрольних тварин містилася певна кількість структурно змінених нейронів, за морфологічними характеристиками, здебільшого з різним ступенем фрагментації ядра, що може бути ознакою апоптозу [6].

Варто звернути увагу, що в щурів лінії Wistar наявна вірогідна різниця за кількістю пошкоджених клітин у правому та лівому гіпокампі.

Щодо спонтанно гіпертензивних щурів, то в контролі середня кількість нейронів у правому та лівому гіпокампі більша, ніж у контрольних щурів лінії Wistar: у правому гіпокампі – $37,7 \pm 3,2$ од. у полі зору ($\times 400$), у лівому – $33,3 \pm 2,1$ од. у полі зору ($\times 400$). Перевищення становило від 55,6 % до 72,5 % залежно від півкулі.

У CA1 полі лівого гіпокампа спонтанно гіпертензивних тварин кількість клітин з ознаками фрагментації ядра на 34 % більша, ніж у щурів лінії Wistar (табл. 1).

Гістологічні характеристики гіпокампа щурів у разі моделювання хронічної гіперперфузії головного мозку. У щурів лінії Wistar у разі ХГГМ виявили істотне збільшення кількості клітин з ознаками фрагментації ядра (табл. 1): у правому гіпокампі зростання становило 35,5 %; у лівому – 32,0 % (майже однаково з контролем). Різниця кількості змінених клітин на 100 нейронів між правим і лівим гіпокампом становила 22,1 % на користь лівої півкулі. Отже, при ХГГМ міжпівкульова асиметрія зберігалася.

У спонтанно гіпертензивних щурів ХГГМ також супроводжувалася збільшенням кількості пошкоджених нейронів (табл. 1): у правому гіпокампі – на 32,2 %; у лівому – на 29,4 % щодо контролю. Різниця між півкулями становила 74,9 %, тобто у SHR у гіпокампі лівої півкулі більше пошкоджених клітин. Слід звернути увагу, що у тканині лівої півкулі наявні ділянки, що майже не мали нативних нейронів, а містили клітини з різними порушеннями структури (рис. 1).

Треба підкреслити, що структура нейронів гіпокампа майже завжди гірша з боку оклюзії.

Обговорення

Результати морфологічного дослідження гіпокампа обох півкуль ГМ у контролі та при ХГГМ вказують, що хронічні патологічні процеси у ЦНС супроводжуються загибеллю клітин. Гіпокамп контрольних тварин містить певну кількість нейронів з ознаками фрагментації ядра, що може бути свідченням наявності апоптозу, який вважають нормальним активним клітинним процесом, оскільки він є комплементарним проліферації, сприяє контролюваності клітинної популяції [6]. Слід звернути увагу, що в щурів лінії Wistar у контролі виявлена вірогідна різниця між кількістю подібних клітин у правому та лівому гіпокампі.

У спонтанно гіпертензивних щурів у контролі середня кількість пошкоджених нейронів у гіпокампі правої та лівої півкулі виявлялася більшою, ніж у контрольних щурів лінії Wistar. Такі кількісні відмінності за умов

артеріальної гіпертензії можна пояснити так. Останнім часом отримали неспростовні докази можливості та наявності нейрогенезу в гіпокампі, зокрема субвентрикулярній і субгранулярній, а можливо, й в інших зонах гіпокампа свавців [7]. Мікрооточення цих ділянок, так звана нейрогенна ніша, має специфічні фактори, що необхідні для поділу клітин-попередників нейронів, диференціювання, інтеграції новоутворених нейронів [8]. Нейрогенез у дорослих організмах – один із механізмів пластичності мозку у відповідь на стресогенні фактори, до яких належить і підвищення тиску [9,10].

У CA1 полі гіпокампа лівої півкулі ГМ спонтанно гіпертензивних тварин кількість клітин із фрагментацією ядра більша, ніж у щурів лінії Wistar. Це може бути зумовлено саме гіпертензією, яка є різновидом патології. Встановлено, що гіпертонія викликає активацію мікроглії та астроцитів, нейрозапалення та порушує нейрогенез гіпокампа, ймовірно, в такий спосіб зумовлюючи збільшення апоптотичних змін нейронів [11]. Показано також, що експресія лектиноподібного окисленого рецептора ліпопротеїдів низької щільності (LOX-1) при пошкодженнях мозку, що спричинені гіпертонією, залучена до клітинного апоптозу. Результати свідчать, що експресія LOX-1 у SHR щурів регульована, а її зростання впливає на апоптоз нейронів. До цього процесу може бути також залучене підвищення співвідношення $\text{Bax} / \text{Bcl-2}$ [12]. У симетричній ділянці правого гіпокампа в контролі не встановили різниці за кількістю пошкоджених нейронів у щурів лінії SHR і Wistar.

Не унікальною є наявність морфофункціональної (біохімічної, функціональної) різниці в гіпокампі обох півкуль не тільки за умов спонтанної гіпертензії, але і в цілком нормальному (здоровому) організмі, зокрема при різних впливах. Крім того, що виявляють асиметрію в білатеральній взаємодії в полі CA1 гіпокампа при стресових ситуаціях залежно від рівня активності стратегії поведінки щурів [13], встановили різницю за зміною концентрації дофаміну, серотоніну та їхніх метаболітів, наприклад, під час соціальної ізоляції [14,15]. Нейрогенез, перебіг якого відбувається в ангиогенній ніші, пов'язаний із процесом активного судинного рекрутингу та ремоделюванням надалі локальної судинної мережі, зумовлений асиметричними білок-білковими взаємодіями, індуктором котрих можуть бути навіть фізичні навантаження, а не тільки патологічні стани, що супроводжує чи/або призводить до латералізації в асиметричному розподілі різних типів нейронів і синапсів полів CA3-CA1 у гіпокампі свавців [16]. Тому виявлена кількісна та структурна асиметрія нейронів у контрольних тварин є очікуваною та зрозумілою.

У щурів лінії Wistar під час ХГГМ встановили значуще збільшення кількості пошкоджених клітин в обох півкулях ГМ на користь лівої півкулі зі збереженням міжпівкульової асиметрії. У спонтанно гіпертензивних щурів ХГГМ також викликала збільшення кількості нейронів з ознаками фрагментації ядра в обох півкулях ГМ із більшою міжпівкульовою різницею. Тобто у SHR-щурів у гіпокампі лівої півкулі більше пошкоджених клітин.

Як відомо, активація апоптозу може відбуватися двома шляхами – мітохондріальним і каспазним [17,18]. Як свідчать результати дослідження з ви-

чення функціонального стану мітохондрій (MX) щурів при ХГГМ, зміни більшості основних показників енергетичної потужності MX, особливо у SHR-щурів, менші у відсотковому вираженні, ніж апоптотичні зміни [19]. Отже, можна припустити, що у формуванні апоптотичних змін при ХГГМ беруть участь обидва шляхи.

Висновки

1. У контрольних щурів лінії Wistar встановлена кількісна асиметрія за вмістом нейронів з ознаками фрагментації ядра між гіпокампами правої та лівої півкуль головного мозку з переважанням показників зліва. У SHR-тварин кількість таких клітин також вірогідно більша саме в лівій півкулі гіпокампа.

2. У разі моделювання хронічної гіперперфузії головного мозку, що викликана односторонньою оклюзією загальної сонної артерії, морфологічні зміни відбуваються в обох півкулях головного мозку. Загальна кількість пошкоджених нейронів обох гіпокампів істотно зростає зі збереженням міжпівкульової різниці на користь боку оклюзії.

3. Артеріальна гіпертензія може бути фактором, який обтяжує перебіг хронічної недостатності мозкового кровообігу. Попри те, що зростання кількості нейронів з ознаками фрагментації ядра при хронічній гіперперфузії головного мозку спостерігали в щурів обох ліній, вираженість змін більша саме у тварин лінії SHR. Це свідчить про збільшення ступеня ризику структурних ушкоджень мозку за наявності гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні патофізіологічних механізмів пошкодження нейронів головного мозку при хронічному порушенні мозкового кровообігу за умов артеріальної гіпертензії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 29.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 13.11.2020

Відомості про авторів:

Гарматіна О. Ю., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу гіпоксії, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1443-4411](https://orcid.org/0000-0002-1443-4411)

Розова К. В., д-р біол. наук, провідний науковий співробітник відділу гіпоксії, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6266-4617](https://orcid.org/0000-0002-6266-4617)

Портниченко А. Г., д-р мед. наук, зав. відділу гіпоксії, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2509-101X](https://orcid.org/0000-0003-2509-101X)

Information about authors:

Harmatina O. Yu., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Hypoxia, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rozova K. V., PhD, DSc, Leading Researcher of the Department of Hypoxia, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.
Portnychenko A. H., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hypoxia, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Гарматина О. Ю., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гипоксии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.
Розова Е. В., д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела гипоксии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.
Портниченко А. Г., д-р мед. наук, зав. отделом гипоксии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] Daulatzai M. A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*. 2017. Vol. 95, Iss. 4. P. 943-972. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
- [2] Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati et al. *Lancet*. 2006. Vol. 367, Iss. 9524. P. 1747-1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9)
- [3] Luo, D. H., Tseng, W. I., Chang, Y. L. White matter microstructure disruptions mediate the adverse relationships between hypertension and multiple cognitive functions in cognitively intact older adults. *NeuroImage*. 2019. Vol. 197. P. 109-119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.063>
- [4] Thong-Asa W, Tilokskulchai K. Neuronal damage of the dorsal hippocampus induced by long-term right common carotid artery occlusion in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2014. Vol. 17, Iss. 3. P. 220-226.
- [5] ImageJ :[software]. URL : <https://imagej.nih.gov/ij/download.html> (дата звернення: 27.09.2020).
- [6] Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 / L. Galluzzi, I. Vitale, S. Aaronson et al. *Cell death and differentiation*. 2018. Vol. 25, Iss. 3. P. 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [7] Ming, G. L., Song, H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions *Neuron*, 2011. Vol. 70, Iss. 4. P. 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- [8] Conover J. C. The neural stem cell niche. *Cell and tissue research*. 2008. Vol. 331, Iss. 1. P. 211-224. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0503-6>
- [9] Differential response of hippocampal subregions to stress and learning / D. F. Hawley, K. Morch, B. R. Christie, J. L. Leasure. *PLoS one*. 2012. Vol. 7, Iss. 12. P. e53126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053126>
- [10] Морфологические изменения в вентральных отделах гиппокампа взрослых крыс при длительном воздействии комбинированного стресса / А. В. Смирнов, М. В. Шмидт, М. Р. Экова и др. *Вологодский научно-медицинский журнал*. 2013. Т. 4. – С. 14-17.
- [11] Angiotensin Receptor Blockade by Inhibiting Glial Activation Promotes Hippocampal Neurogenesis Via Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling in Hypertension / S. A. Bhat, R. Goel, S. Shukla et al. *Molecular neurobiology*. 2018. Vol. 55, Iss. 6. P. 5282-5298. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0754-5>
- [12] LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1) Deletion Has Protective Effects on Stroke in the Genetic Background of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat / Y. Q. Liang, A. Kakino, Y. Matsuzaka et al. *Stroke*. 2020. Vol. 51, Iss. 6. P. 1835-1843. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029421>
- [13] Зяблицева Е. А., Рысакова М. П., Павлова И. В. Межполушарная асимметрия гиппокампа и неокортекса как коррелят активной и пассивной стратегии поведения в эмоционально-негативных ситуациях. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2010. № 12. С. 1156-1169.
- [14] Асимметрия в уровнях моноаминов в головном мозге мышей линии Balb/c, выращенных в условиях социальной изоляции / И. В. Карпова, В. В. Михеев, Е. Р. Быхков и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012. Т. 10, № 4. С. 42-48.
- [15] Socially isolated rats exhibit changes in dopamine homeostasis pertinent to schizophrenia / K. Fabricius, B. Steiniger-Brach, L. Helboe et al. *International journal of developmental neuroscience*. 2011. Vol. 29, Iss. 3. P. 347-350. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.09.003>
- [16] Влияние физической активности на структурную асимметрию гиппокампа мыши / Т. А. Запара, А. В. Ромашенко, А. Л. Прокура, А. С. Ратушняк. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018. Т. 22, № 8. С. 1084-1089. <https://doi.org/10.18699/VJ18.454>
- [17] Савицкая М. А. Онищенко Г. Е. Механизмы апоптоза. *Биохимия*. 2015. Т. 80, № 11. С. 1613-1627.
- [18] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*. 2007. Vol. 35, Iss. 4. P. 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- [19] Особенности митохондриальной дисфункции нейронов крыс линий Wistar и SHR в условиях моделирования хронической ишемии головного мозга / О. Ю. Гарматина, В. И. Носарь, Е. Э. Колесникова и др. *Патология, реабилитация, адаптация*. 2017. Т. 15, № 2. С. 76-86.

References

- [1] Daulatzai M. A. (2017). Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, 95(4), 943-972. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
- [2] Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367(9524), 1747-1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9)
- [3] Luo, D. H., Tseng, W. I., & Chang, Y. L. (2019). White matter microstructure disruptions mediate the adverse relationships between hypertension and multiple cognitive functions in cognitively intact older adults. *NeuroImage*, 197, 109-119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.063>
- [4] Thong-Asa, W., & Tilokskulchai, K. (2014). Neuronal damage of the dorsal hippocampus induced by long-term right common carotid artery occlusion in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17(3), 220-226.
- [5] ImageJ (Software). <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>
- [6] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M., Bianchi, K., Blagosklonny, M. V., ... Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell death and differentiation*, 25(3), 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [7] Ming, G. L., & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- [8] Conover, J. C., & Notti, R. Q. (2008). The neural stem cell niche. *Cell and tissue research*, 331(1), 211-224. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0503-6>
- [9] Hawley, D. F., Morch, K., Christie, B. R., & Leasure, J. L. (2012). Differential response of hippocampal subregions to stress and learning. *PLoS one*, 7(12), e53126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053126>
- [10] Sмирнов, А. В., Шмидт, М. В., Экова, М. Р., Медников, Д. С., Бородин, Д. Д., & Тьуренков, И. Н. (2013). Морфологические изменения в вентральных отделах гиппокампа взрослых крыс при длительном воздействии комбинированного стресса [Morphological changes in ventral hippocampus of adult rats upon prolonged exposure to combined stress]. *Вологодский научно-медицинский журнал*, (4), 14-17. [in Russian].
- [11] Bhat, S. A., Goel, R., Shukla, S., Shukla, R., & Hanif, K. (2018). Angiotensin Receptor Blockade by Inhibiting Glial Activation Promotes Hippocampal Neurogenesis Via Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling in Hypertension. *Molecular neurobiology*, 55(6), 5282-5298. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0754-5>
- [12] Liang, Y. Q., Kakino, A., Matsuzaka, Y., Mashimo, T., Isono, M., Akamatsu, T., Shimizu, H., Tajima, M., Kaneko, T., Li, L., Takeuchi, F., Sawamura, T., & Kato, N. (2020). LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1) Deletion Has Protective Effects on Stroke in the Genetic Background of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat. *Stroke*, 51(6), 1835-1843. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029421>
- [13] Pavlova, I. P., Rysakova, M. P., Ziablitseva, E. A. (2010). Mezhpolusharnaya asimetriya gippokampa i neokorteksa kak korrelyat aktivnoi i passivnoi strategii povedeniya v emotsional'no-negativnykh situatsiyakh [Interhemisphere asymmetry of hippocampus and neocortex correlates of active and passive behavioural strategy in negative emotional situations]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova*, 96(12), 1156-1169. [in Russian].
- [14] Karpova, I. V., Mikheyev, V. V., Bыхков, Ye. R., Lebedev, A. A., & Shabanov, P. D. (2012). Asimetriya v urovnyakh monoaminov v golovnom mozge myshei linii Balb/c, vyrashchennykh v usloviyakh

- sotsial'noi izolyatsii [Asymmetry in the content of brain monoamines of BALB /c mice reared in social isolation conditions]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 10(4), 42-48. [in Russian].
- [15] Fabricius, K., Steiniger-Brach, B., Helboe, L., Fink-Jensen, A., & Wörtwein, G. (2011). Socially isolated rats exhibit changes in dopamine homeostasis pertinent to schizophrenia. *International journal of developmental neuroscience*, 29(3), 347-350. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.09.003>
- [16] Zapara, T. A., Romashchenko, A. V., Proskura, A. L., & Ratushnyak, A. S. (2018). Vliyaniye fizicheskoi aktivnosti na strukturnuyu asimetriyu gippokampa myshi [Effect of physical activity on structural asymmetry of mouse hippocampus]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 22(8), 1084-1089. [in Russian]. <https://doi.org/10.18699/VJ18.454>
- [17] Savitskaya, M. A., Onishchenko, G. E. (2015). Mechanisms of apoptosis. *Biochemistry*, 80(11), 1393-1405.
- [18] Elmore S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- [19] Harmatina, O. Yu., Nosar, V. I., Kolesnikova, E. E., Lapikova-Bryhinska, T. Yu., Gavenauskas, B. L., Bratus, L. V., Mankovska, I. M., & Portnychenko, A. G. (2017). Osobennosti mitokhondrialnoi disfunktsii neironov krysi linii Wistar i SHR v usloviyakh modelirovaniya khronicheskoi ishemii golovnogo mozga [Peculiarities of neuron mitochondrial dysfunction in Wistar and SHR rats under modeling of chronic brain ischemia]. *Patolohiia, reabilitatsiia, adaptatsiia*, 2017. 15(2), 76-86. [in Russian].

Morphology of the submandibular gland's acini of rats in diabetes mellitus

N. S. Tokaruk ^{id} B,C,F, O. H. Popadynets ^{id} A,E,F, V. I. Bedei ^{id} B,C, M. I. Hryshchuk ^{id} C,F,
T. L. Kotyk ^{id} *A,D,E

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Key words:

seromucocytes,
salivary gland,
streptozotocin,
microanatomy,
pathology.

Pathologia

2020; 17 (3), 384-389

*E-mail:

tkoty@ifnmu.edu.ua

Aim. The purpose of the study was to determine the morphological changes in seromucous acini of the submandibular gland in experimental rats with diabetes mellitus.

Material and methods. The experiment was performed with 1-year-old male Wistar rats. Experimental diabetes mellitus was induced by a single intraperitoneal administration of streptozotocin. Ultrastructural changes in the seromucous cells of the submandibular gland were studied during the 14th, 42nd and 70th days of the experiment.

Results. In experimental diabetes mellitus in the seromucous cells of the submandibular gland hypertrophy of the rough endoplasmic reticulum and the Golgi complex; vacuolization of the cytoplasm; a large number of intracellular laminated structures and lysosomes; diffuse homogenization of the matrix, destruction of mitochondrial cristae and vacuolization of mitochondria were observed and the most pronounced on the 14th day. On the 70th day of the experiment the seromucous cells are characterized by the absence of morphological signs of damage and the development of atrophy and it is confirmed by the reduction in cells' size as well as the normalization of the relative area of secretory granules.

Conclusion. The obtained data indicate that the reaction of the cells of seromucous acini to the development of hyperglycemia is typical and nonspecific. Thus, the alternative changes have a pronounced dystrophic character in the early stages and increase to the 42nd day of the experiment. On the 70th day histologic adaptation of the seromucous acini was observed and approved by atrophic changes, decrease of cells' area and normalization of the relative area of their granules.

Ключові слова:

серомукоцити,
слинна залоза,
стрептозототин,
мікроанатомія,
патологія.

Патологія. 2020.

Т. 17, № 3(50).
С. 384-389

Морфологія кінцевих відділів підщелепної залози щурів при цукровому діабеті

Н. С. Токарук, О. Г. Попадинець, В. І. Бедей, М. І. Гришук, Т. Л. Котик

Мета роботи – встановити морфологічні зміни серомукоцитних ацинусів підщелепної залози щурів з експериментальним цукровим діабетом.

Матеріали та методи. Експеримент виконали на однорічних самцях щурів лінії Wistar. Експериментальний цукровий діабет індукували одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозототину. Ультраструктурні зміни в серомукоцитних клітинах підщелепної залози вивчали на 14, 42 і 70 добу експерименту.

Результати. У разі експериментального цукрового діабету в серомукоцитах підщелепної залози спостерігали гіпертрофію ендоплазматичного ретикулу та комплексу Гольджі, вакуолізацію цитоплазми, велику кількість внутрішньоклітинних пластинчастих структур і лізосом, дифузну гомогенізацію матриксу, руйнування мітохондріальних крист і вакуолізацію мітохондрій, що були найбільш виражені на 14 день. На 70 день експерименту серомукоцити характеризувалися відсутністю морфологічних ознак пошкодження, спостерігали розвиток атрофії, що підтверджується зменшенням розміру клітин, а також нормалізацією відносної площі секреторних гранул.

Висновки. Результати свідчать, що реакція гландулоцитів серомукоцитних ацинусів на розвиток гіперглікемії типова та неспецифічна. Альтеративні зміни мають виражений дистрофічний характер на ранніх стадіях і збільшуються до 42 дня експерименту. На 70 добу спостерігали гістологічну адаптацію серомукоцитів, що підтверджується розвитком атрофічних змін, зменшенням площі клітин і нормалізацією відносної площі їхніх гранул.

Ключевые слова:

серомукоциты,
слюнная железа,
стрептозототин,
микроанатомия,
патология.

Патология. 2020.

Т. 17, № 3(50).
С. 384-389

Морфология конечных отделов поднижнечелюстной железы крыс при сахарном диабете

Н. С. Токарук, О. Г. Попадинец, В. И. Бедей, М. И. Гришук, Т. Л. Котик

Цель работы – исследовать морфологические изменения в серомукоцитных ацинусах подчелюстной железы крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Материалы и методы. Эксперимент провели на однолетних самцах крыс линии Wistar. Экспериментальный сахарный диабет индуцировали одноразовым внутрибрюшинным введением стрептозототина. Ультраструктурные изменения в серомукоцитах подчелюстной железы изучали на 14, 42 и 70 сутки эксперимента.

Результаты. При экспериментальном сахарном диабете в серомукоцитах подчелюстной железы наблюдали гипертрофию эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи, вакуолизацию цитоплазмы, большое количество внутриклеточных пластинчатых структур и лизосом, диффузную гомогенизацию матрикса, разрушение митохондриальных крист и вакуолизацию митохондрий, наиболее выраженные на 14 сутки. На 70 сутки эксперимента для серомукоцитов характерно отсутствие морфологических признаков повреждения и развитие атрофии, что подтверждается уменьшением размера клеток, а также нормализацией относительной площади секреторных гранул.

Выводы. Результаты свидетельствуют, что реакция серомукоцитов на развитие гипергликемии типична и неспецифична. Альтеративные изменения имеют выраженный дистрофический характер на ранних стадиях и увеличиваются к 42 дню эксперимента. На 70 сутки отмечена гистологическая адаптация серомукоцитов, которая подтверждается развитием атрофических изменений, уменьшением площади клеток и нормализацией относительной площади их гранул.

A number of studies has found that there is a correlation between diabetes mellitus (DM) and dental pathology including the dysfunction of the salivary glands [1–4]. Diagnostic of salivary gland dysfunction is rather difficult in clinical practice and based on systematic patient examination [5]. The submandibular gland (SMG) is the main source of basal salivary secretion [6,7]; hence, the abnormalities in the functioning of its seromucous acini play the leading role in the development of hyposalivation and xerostomia [8]. Such correlation between the salivary glands and DM confirms a clear association between hyperglycemia and oral health status, thereby indicating the relevance of studying SMG.

It should be noticed, main function of acinar cells is primary saliva production. Its base is secretory cycle and consists of receiving substances, synthesis, storing and eliminating of secretory granules. During secretory cycle, volume of cells and their secretory granules changes as main volume of primary saliva is accumulated and then is excreted under different stimuli such as food, autonomic nerve stimulation, etc. [9,10].

A lot of researches highlight changes of the acini of SMG, which are seromucous in rats [11], under influence of DM [11–16]. At the same time, structural normalization of the seromucous cells of SMG (except hypertrophy of the rough endoplasmic reticulum) was indicated in Wistar rats after 3 weeks of hyperglycemia [12].

According to [13], volume of the acini of SMG did not undergo any changes after 4 weeks after streptozotocin-induced diabetes. However, on electron microscopic level, autophagosomes and lysosomes were often detected [14].

Impact of streptozotocin-induced hyperglycemia during 6–7 weeks leads to salivation decrease almost twofold and reducing the activity of salivary amylase more than fivefold [15]. Also, dystrophic changes of SMG acini was found [16] after 8 weeks of experimental DM. However, structural normalization of the seromucous cells and the reduction of their size were observed over a 2-month period of hyperglycemia [12].

Summarizing all the aforementioned information, it can be affirmed that experimental DM is accompanied by disturbances in the metabolism and antioxidant status of the seromucous cells. The results of morphological studies [11–16] are often controversial; although, they indicate the development of dystrophic changes, but differ in experimental design, lines of rats and their initial age, the duration of hyperglycemia exposure. All these factors lead to the difficulties when comparing the results of the features of morphological changes of the seromucous acini in experimental hyperglycemia.

Aim

The objective of research was to determine chronological dependence between morphological changes in seromucous acini of SMG and duration of the experimental DM.

Materials and methods

The study included 1-year-old male Wistar rats which were divided into 2 groups: the experimental ($n = 15$ animals) and the control ($n = 15$ animals). DM was induced by an intraperitoneal administration of streptozotocin (60 mg/kg body weight) dissolved in cold citrate buffer pH 4.5. Animals of the control group were injected with an equivalent amount of citrate buffer only. The development of DM was proved by monitoring of glucose level in the blood (fasting blood samples was collected from tail vein and measured by glucometer Accu-Check Active, Roche Diagnostics GmbH, every day during experiment). Animals, having fasting blood glucose concentration over 12 mmol/l were considered as diabetic ones.

The samples were collected in the morning, before food intake, on the 14th, 42nd and 70th days after an overdose of thiopental (5 animals per group).

The left SMG was excised and fixed in 10 % buffered paraformaldehyde solution (pH = 7.4), embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin, examined with light microscope Micros Austria MC300 and photographed with TouPCam 5.1M UHCCD C-Mount Sony.

The right SMG was removed and fixed in 2.5 % glutaraldehyde solution with followed post-fixation in 2 % osmium tetroxide (OsO_4) solution for electron microscope examination. Electron microscopy was performed with PEM-125K.

Morphometry was conducted in ImageJ2 [17], as it allows to perform image analysis in semi-automatically mode using build-in macro language [18]. On histological sections the area of the seromucous cells were measured. On transmission electron micrographs of the seromucous cells, the RA of their secretory granules was determined semi-automatically (algorithm is developed by us). The main point of the developed algorithm was as follows:

1. The contours of the seromucous cell were outlined (manually) using the command “Fit Spline” (Fig. 1a);
2. The area outside the current image selection was erased to the background color (the command “Clear Outside”). Using the command “Threshold” (method “IJ_IsoData dark”, the maximum threshold value was 254; the minimum threshold value was automatically adjusted) secretory granules were covered by the mask (Fig. 1b);

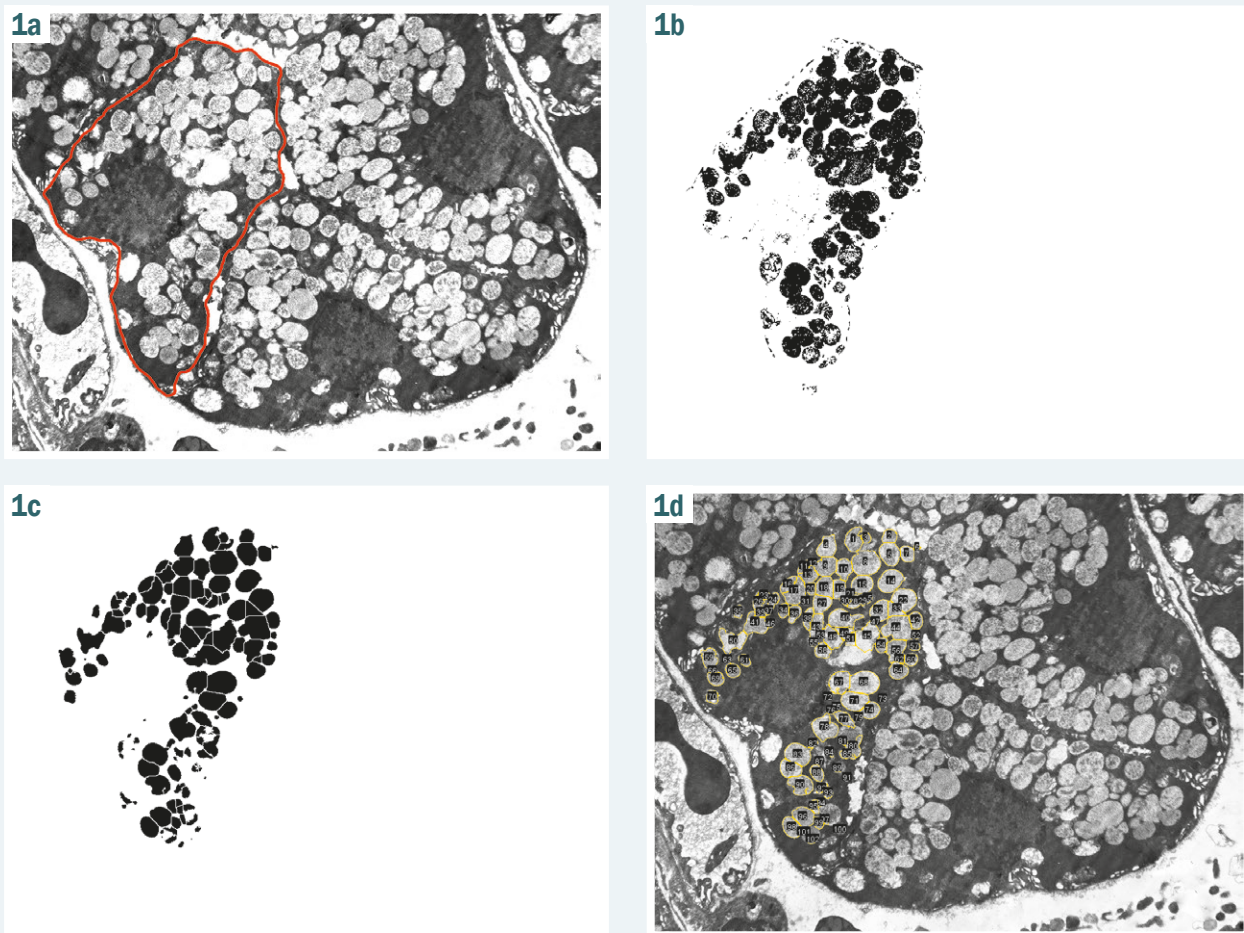


Fig. 1. Stages of the algorithm for determining the area of the seromucous cells granules. a, b, c, d represent the results of stages 1, 2, 3 and 4 of this algorithm (explanation in the text).

3. Outliers were removed (the command “Remove Outliers”), there were used binary operator Close (iteration = 5 & count = 3) and the “Watershed” and “Fill Holes” commands (Fig. 1c);

4. “Analyze Particles” module was used to determine the area of particles with a circularity of 0.5 to 1.0 (determined empirically) (Fig. 1d).

Basing on [7,9,10], such morphometric parameters have been chosen as indicators of the secretory activity of the cells.

Statistical analysis was conducted using R software [19]. Results of the descriptive statistics are shown as Mean \pm SD. The data of independent groups were compared using the Mann–Whitney–Wilcoxon test; the difference was considered statistically significant at $P < 0.05$.

Ethical approval. The experiment was carried out in accordance with EU Directive 2010/63/EU for animal experiments.

Results

The 14th day after streptozotocin administration. On the background of hyperglycemia (blood glucose level was 14.02 ± 1.20 mmol/l and exceeded that in the control group 2.74-fold, $P < 0.01$), the seromucous cells with large vacuoles were seen (Fig. 2a). There were round

nuclei with small invaginations of the nuclear membrane and predominant euchromatin; heterochromatin seen in the form of clumps was mainly marginally distributed; the perinuclear space was identified around the perimeter; the extended perinuclear space was occasionally seen. The seromucous cells with hypertrophied rough endoplasmic reticulum (RER) and Golgi complex (GC) were prevalently observed (Fig. 2b). The cisternae of the GC were often dilated. Mostly elongated mitochondria of different sizes with unclear cristae were found at the cell periphery. In single cells, autolysosomes and intracellular laminated structures were detected. The areas containing disorganized, vacuolated, dilated cisternae of the RER and a lower number of ribosomes attached to their surfaces were occasionally seen.

It was morphometrically determined that during this observation period the area of the seromucous cells did not differ from that in the control group ($P > 0.05$, Table 1). The RA of secretory granules reduced 1.42-fold compared to control values ($P < 0.001$).

The 42nd day of experiment. The seromucous cells containing a low number of secretory granules were identified (Fig. 3a), their RA was 1.37 times lower than control values ($P < 0.01$). The cisternae of the RER and GC were dilated. Mitochondria were mostly rounded; the destruction of their cristae and homogenization of

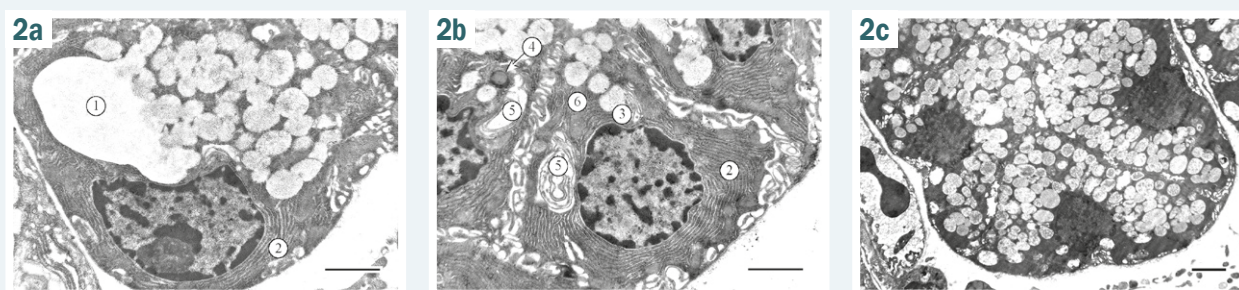


Fig. 2. Morphological changes in the seromucous cells on the 14th day of the experiment. a: vacuolization of the cytoplasm, b: hypertrophy of the rough endoplasmic reticulum and Golgi complex, c: control group. Scale bar 2 μ m. Labels: 1 – vacuole; 2 – hypertrophy of the rough endoplasmic reticulum; 3 – hypertrophy of the Golgi complex; 4 – autolysosome; 5 – intracellular laminated structures; 6 – mitochondria.

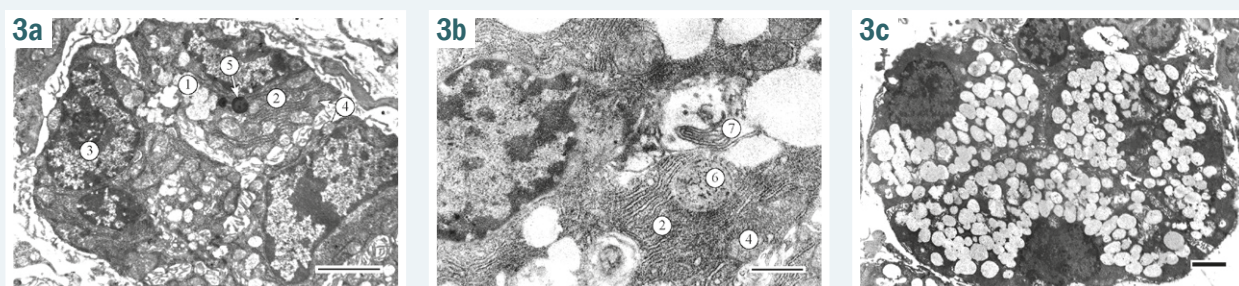


Fig. 3. Pathological changes in the seromucous cells on the 42nd day of the experiment (a, b). c: control group. Scale bar: a, c: 3 μ m, b: 1 μ m. Labels: 1 – secretory granules; 2 – rough endoplasmic reticulum; 3 – nucleus; 4 – mitochondria; 5 – autolysosome; 6 – phagolysosome; 7 – intracellular laminated structures.



Fig. 4. Overgrowth of glandular stroma, atrophy of the seromucous cells (a) and their rough endoplasmic reticulum, Golgi complex (b). c: control group. Scale bar: a, c: 5 μ m, b: 1 μ m. Labels: 1 – atrophic seromucous acini; 2 – nucleus; 3 – rough endoplasmic reticulum; 4 – secretory granules.

the mitochondrial content were observed. The perinuclear space was not clearly identified around the perimeter of the nucleus; the vesicles transporting lysosomal enzymes, heterolysosomes and autolysosomes were seen (Fig. 3a,b).

On the 42nd day, on the background of the increase in blood glucose level (23.88 ± 3.16 mmol/l) which exceeded that in the control group 4.68-fold ($P < 0.001$), the area of the seromucous cells reduced 1.15-fold ($P < 0.001$) compared to the control group (Table 1).

The 70th day after streptozotocin administration. Numerous areas of the overgrowth of glandular stroma were seen (Fig. 4a). The seromucous acini were formed by small seromucous cells, the nuclei of which contained mostly euchromatin; heterochromatin was located under the nuclear membrane. The perinuclear space was preserved; the extended perinuclear space was occasionally observed. Only few cisternae of the RER and GC were seen (Fig. 4b). Mitochondria of different sizes and shapes with clear cristae and the enlightened matrix were found at the cell periphery. The vesicles transporting

Table 1. Area of the seromucous cells (μm^2) and relative area of their secretory granules in the rat submandibular gland during different time periods (Mean \pm SD)

Time period, day	Animals	Area of seromucous cells, μm^2	Relative area of granules
14 th	Control	120.23 \pm 22.82	0.44 \pm 0.05
	Experimental	124.62 \pm 34.36	0.31 \pm 0.12**
42 nd	Control	123.55 \pm 23.56	0.48 \pm 0.05
	Experimental	107.47 \pm 25.41**	0.35 \pm 0.16*
70 th	Control	115.79 \pm 21.36	0.45 \pm 0.04
	Experimental	69.44 \pm 16.58**	0.42 \pm 0.09

*, **: the level of statistical significance achieved in comparison with the control group, $P < 0.01$, $P < 0.001$, respectively.

lysosomal enzymes were single; secretory granules were enlightened.

Despite stable level of blood glucose (22.93 ± 2.28 mmol/l) as compared to the 42nd day ($P > 0.05$), a progressive reduction in the area of the seromucous cells 1.67-fold ($P < 0.001$) was observed (Table 1), while the RA of secretory granules rapidly increased and did not differ from control values on the 70th day of the experiment ($P > 0.05$).

Discussion

In streptozotocin-induced diabetes, on the background of dynamic increase in the levels of blood glucose, pronounced dystrophic changes in seromucous cells being characterized by vacuolization of the cytoplasm, a large number of lysosomes, intracellular laminated structures, mitochondria with vacuolated content and crista destruction were observed during the early observation periods (on the 14th–42nd days of the experiment). Moreover, hypertrophy of the RER and GC cisternae were present. Such morphological changes indicate changes in the cells' condition and, probably indicates the activation of compensatory mechanisms, cells' swelling and damage, and, as a result, the abnormalities in the processes of secretion [20,21]. Similar changes in the seromucous cells of SMG in streptozotocin-induced diabetes were observed by Mednieks et al. [14]. At the same time, 3 weeks after streptozotocin administration, most seromucous cells are characterized by normal ultrastructure without significant pathological changes, except for the increase in the amount of the RER [12]. In our opinion, such differences occurred due to the fact that we have used 1-year-old male rats, because initial age has an important effect on experimental results [22]. The dynamics of morphometric parameters deserves special attention. On the 14th day, the RA of secretory granules reduced while there were no statistically significant changes in the sizes of cells. In our opinion, it indirectly point out a potential predominance of the processes of eliminating secretion and additionally confirms the activation of compensatory mechanisms aimed at preserving secretory ability. On the 42nd day of observation, the area of the seromucous cells as well as the RA of their secretory granules was smaller compared to the control group. Alongside with detected morphological changes, in our opinion, it is the result of decreased activity of the synthesis processes as well as the elimination of secretion on the background of the hyperglycemia and diabetic microangiopathy [23,24].

In the last observation period (the 70th day), blood glucose levels in animals of the experimental group were stable. The seromucous cells contained single vesicles transporting lysosomal enzymes; the reduction in size of the RER and GC cisternae was observed. Generally, no pronounced morphological signs of damage to the seromucous cells were observed. Mitochondria with clear cristae and the enlightened matrix were identified. Occurred atrophy of studied cells and their organelles, the RER and GC in particular, are morphometrically confirmed by a progressive reduction in size of the seromucous cells. We consider such structural organization of the seromucous cells to indicate the formation of their histological adaptation to chronic hyperglycemia which is additionally confirmed by the increase in the RA of secretory granules reaching normal values on the 70th day. Atrophy of the seromucous acini of SMG was identified on the background of the stromal component significant overgrowth in NOD mice in the early stages of autoimmune diabetes [25]. It should be noted that the phenomenon of atrophy of SMG seromucous acini was observed after 5–15 months of chronic ethanol intoxication [26] and postmenopausal rats with diabetes [11]. In our opinion, it confirms the fact that atrophy of the seromucous cells can

be considered as a nonspecific response to the impact of alterant factor. Furthermore, such response develops in different time periods emphasizing the significance of genesis, the intensity and duration of the impact of damaging agent on the functioning of SMG seromucous cells.

Conclusions

The obtained data indicate that the reaction of seromucous cells to the development of hyperglycemia is typical and nonspecific. Thus, the alteration changes have a pronounced dystrophic character in the early stages and increase to the 42nd day of the experiment. On the 70th day histologic adaptation of the seromucous acini was observed and approved by atrophic changes, decreasing area of cells and normalization of the relative area of their granules.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 20.10.2020
Після доопрацювання / Revised: 02.11.2020
Прийнято до друку / Accepted 16.11.2020

Informations about authors:

Tokaruk N. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1404-7857](https://orcid.org/0000-0003-1404-7857)

Popadynets O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2093-5984](https://orcid.org/0000-0002-2093-5984)

Bedei V. I., Laboratory Assistant of the Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9732-3065](https://orcid.org/0000-0001-9732-3065)

Hryshchuk M. I., PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9202-295X](https://orcid.org/0000-0001-9202-295X)

Kotyuk T. L., MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3585-2356](https://orcid.org/0000-0002-3585-2356)

Відомості про авторів:

Токарук Н. С., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Попадинець О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Бедей В. І., лаборант каф. анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Гришук М. І., канд. біол. наук, доцент каф. анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Котик Т. Л., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Токарук Н. С., канд. мед. наук, доцент каф. анатомии человека, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Попадинец О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анатомии человека, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Бедей В. И., лаборант каф. анатомии человека, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Гришук М. И., канд. биол. наук, доцент каф. анатомии человека, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Котик Т. Л., канд. мед. наук, доцент каф. анатомии человека, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

References

- [1] D'Agostino, C., Elkashty, O. A., Chivasso, C., Perret, J., Tran, S. D., & Delporte, C. (2020). Insight into Salivary Gland Aquaporins. *Cells*, 9(6), 1547. <https://doi.org/10.3390/cells9061547>
- [2] Sinjari, B., Feragalli, B., Cornelli, U., Belcaro, G., Vitacolonna, E., Santilli, M., Rexhepi, I., D'Addazio, G., Zuccari, F., & Caputi, S. (2020). Artificial Saliva in Diabetic Xerostomia (ASDIX): Double Blind Trial of Aldiamed[®] Versus Placebo. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2196. <https://doi.org/10.3390/jcm9072196>
- [3] López-Pintor, R. M., Casañas, E., González-Serrano, J., Serrano, J., Ramírez, L., de Arriba, L., & Hernández, G. (2016). Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2016/4372852>
- [4] Navea Aguilera, C., Guijarro de Armas, M. G., Monereo Megías, S., Merino Viveros, M., & Torán Ranero, C. (2015). The relationship between xerostomia and diabetes mellitus: A little known complication. *Endocrinología y nutrición*, 62(1), 45-46. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.09.008>
- [5] Pedersen, A. M. L., Sorensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(9), 730-746. <https://doi.org/10.1111/joor.12664>
- [6] Büttler, R. M., Bagci, E., Brand, H. S., Heijer, M. den, Blankenstein, M. A., & Heijboer, A. C. (2018). Testosterone, androstenedione, cortisol and cortisone levels in human unstimulated, stimulated and parotid saliva. *Steroids*, 138, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.05.013>
- [7] Proctor, G. B., & Shaalan, A. K. (2018). Salivary Gland Secretion. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 813-830). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809954-4.00037-2>
- [8] Araujo, M. V. T., Spadella, M. A., Chies, A. B., Arruda, G. V., Santos, T. M., Cavarani, M. M., & Domeniconi, R. F. (2018). Effect of low radiation dose on the expression and location of aquaporins in rat submandibular gland. *Tissue & cell*, 53, 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2018.06.006>
- [9] Porcheri, C., & Mitsiadis, T. (2019). Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells*, 8(9), 976. <https://doi.org/10.3390/cells8090976>
- [10] Mese, H., & Matsuo, R. (2007). Salivary secretion, taste and hyposalivation. *Journal of Oral Rehabilitation*, 34(10), 711-723. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01794.x>
- [11] Seçil, B. B., Parlak, N., Keleş, O. N., Can, I., Yetim, Z., Toktay, E., Selli, J., & Ünal, B. (2015). Effects of Diabetes on Post-Menopausal Rat Submandibular Glands: A Histopathological and Stereological Examination. *The Eurasian Journal of Medicine*, 47(3), 199-207. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.80>
- [12] Anderson, L. C., Suleiman, A. H., & Garrett, J. R. (1994). Morphological effects of diabetes on the granular ducts and acini of the rat submandibular gland. *Microscopy Research and Technique*, 27(1), 61-70. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070270105>
- [13] Noorafshan, A. (2006). Volume-weighted mean volume of the submandibular gland acini in male and female diabetic rats. *Micron*, 37(7), 613-616. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2006.03.001>
- [14] Mednieks, M. I., Szczepanski, A., Clark, B., & Hand, A. R. (2009). Protein expression in salivary glands of rats with streptozotocin diabetes. *International Journal of Experimental Pathology*, 90(4), 412-422. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00662.x>
- [15] Fedirko, N. V., Kruglikov, I. A., Kopach, O. V., Vats, J. A., Kostyuk, P. G., & Voitenko, N. V. (2006). Changes in functioning of rat submandibular salivary gland under streptozotocin-induced diabetes are associated with alterations of Ca²⁺ signaling and Ca²⁺ transporting pumps. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1762(3), 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.12.002>
- [16] Take, G., Ilgaz, C., Erdogan, D., Ozogul, C., & Elmas, C. (2007). A comparative study of the ultrastructure of submandibular, parotid and exocrine pancreas in diabetes and fasting. *Saudi medical journal*, 28(1), 28-35.
- [17] Rueden, C. T., Schindelin, J., Hiner, M. C., DeZonia, B. E., Walter, A. E., Arena, E. T., & Elliceiri, K. W. (2017). ImageJ2: ImageJ for the next generation of scientific image data. *BMC Bioinformatics*, 18(1), 529. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1934-z>
- [18] Kotyk, T., Dey, N., Ashour, A. S., Anghel Drugarin, C. V., Gaber, T., Hassanien, A. E., & Snasel, V. (2016). Detection of Dead Stained Microscopic Cells Based on Color Intensity and Contrast. In *Advances in Intelligent Systems and Computing* (Vol. 407, pp. 57-68). https://doi.org/10.1007/978-3-319-26690-9_6
- [19] R Core Team. (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. <https://www.r-project.org/>
- [20] Fitzpatrick, S. G., & Gordon, S. C. (2018). Cell Injury, Adaptation, and Necrosis. In *Apoptosis and Beyond* (pp. 83-98). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119432463.ch5>
- [21] Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). Cell Injury, Cell Death, and Adaptations. In *Robbins Basic Pathology* (10th ed.).
- [22] Scridon, A., Perian, M., Marginean, A., Fisca, C., Vantu, A., Ghertescu, D., Chevalier, P., & Serban, R. C. (2015). Wistar rats with long-term streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus replicate the most relevant clinical, biochemical, and hematologic features of human diabetes / Sobolanii Wistar cu diabet zaharat tip 1 indus cu streptozotocina reproduc cele mai. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 23(3), 263-274. <https://doi.org/10.1515/rrlm-2015-0028>
- [23] Carrizzo, A., Izzo, C., Oliveti, M., Alfano, A., Virtuoso, N., Capunzo, M., Di Pietro, P., Calabrese, M., De Simone, E., Sciarretta, S., Frati, G., Migliarino, S., Damato, A., Ambrosio, M., De Caro, F., & Vecchiarelli, C. (2018). The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 2968. <https://doi.org/10.3390/ijms19102968>
- [24] Kotyk, T. (2016). Morphology of the intralobular duct of the submandibular gland in rats in case of experimental diabetes mellitus. *Microscopy Research and Technique*, 79(12), 1222-1229. <https://doi.org/10.1002/jemt.22781>
- [25] Caldeira, E. J., Camilli, J. A., & Cagnon, V. H. A. (2005). Stereology and ultrastructure of the salivary glands of diabetic Nod mice submitted to long-term insulin treatment. *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 286(2), 930-937. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20236>
- [26] Tirapelli, L. F., Tirapelli, D. P. C., & Tamega, O. J. (2002). Ultrastructural Alterations in Submandibular Glands Of Rats (Rattus Norvegicus) Submitted To Experimental Chronic Alcoholism. *Revista Chilena de Anatomia*, 20(1), 1-12. <https://doi.org/10.4067/S0716-98682002000100001>

Епштейна–Барр вірус і розсіяний склероз

А. І. Скляр^{1D}*A,C,F, І. І. Торяник^{1D}B,E, Т. П. Осолодченко^{1D}D,E, С. В. Пономаренко^{1D}B,D

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
вірус Епштейна–Барр, HHV-4, розсіяний склероз, демієлінізація, В-лімфоцити, мікроглія.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 390-401

*E-mail:
rmkh@ukr.net

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запалення центральної нервової системи, характерною особливістю якого є поступовий розвиток осередкової та незворотної демієлінізації оболонок нервових структур у спинному та головному мозку, що призводить до поступового накопичення неврологічного дефіциту, інвалідності.

Мета роботи – обґрунтування ролі Епштейна–Барр вірусної інфекції в етіології та патогенезі РС на підставі аналізу відомостей сучасної фахової літератури.

Одні з провідних чинників, що припускають як етіологічні для РС, – гамма-герпесвіруси, до яких належить вірус Епштейна–Барр (EBV). Він формує інфекційний процес в організмі людини довіку. Герпесвірус людини 4 типу (HHV-4) може реалізувати патогенний потенціал, здійснюючи літичну реплікацію, або призвести до затримки реплікації чи повторної активації інфекції в епітеліальних клітинах і В-лімфоцитах.

Беручи до уваги сучасні дані щодо біологічних властивостей EBV та аналізуючи роль цього герпесвірусу в патогенезі нейродегенеративних захворювань, здійснили цей огляд. Завдяки молекулярній структурі EBV характеризується специфічними біологічними властивостями, однією з найважливіших є тропність до імунної тканини хазяїна, зокрема В-лімфоцитів. Це, очевидно, зумовлює персистенцію вірусу довіку. Формуючи латентний процес в організмі людини завдяки реплікативним циклам у В-клітинах, EBV контролює первинну відповідь В-лімфоцитів, що призводить до дефіциту гуморальних і клітинних факторів імунітету, а також спричиняє персистенцію HHV-4 та розвиток постійного інфекційного процесу з періодами реактивації.

Отже, важлива ознака, що може пов'язувати EBV інфекцію з РС, – те, що розвиток клінічної картини захворювання та його перебіг мають певну схожість із природним інфікуванням HHV-4, настають через певний час після біологічного циклу вірусу. Тому, спираючись на виявлений опосередкований зв'язок між EBV інфекцією та РС і наведені імунологічні й генетичні механізми, що задіяні в нейрозапальних процесах, не можна не враховувати роль герпесвірусів у розвитку захворювання. Однак потребує з'ясування питання про те, чому серед великої популяції носіїв HHV-4 тільки у незначного відсотка розвивається EBV асоційований РС.

Аналізуючи дослідження, в яких отримали різні результати щодо впливу EBV інфекції на різні періоди розвитку РС (ініціює запуск, підтримує запальний процес чи бере участь у його прогресуванні), стало зрозумілим: якщо етіологічна роль EBV при цьому захворюванні наявна, то перебіг хвороби не може бути пов'язаний із біологічними циклами HHV-4.

Висновки. Нині не визначили прямий зв'язок між EBV інфекцією та розвитком РС, але не можна спростувати, а тим більше відхилити роль герпесвірусу людини 4 типу в патогенезі розсіяного склерозу.

Key words:
Epstein–Barr virus, HHV-4, multiple sclerosis, demyelination, B lymphocytes, microglia.

Pathologia
2020; 17 (3), 390-401

Epstein–Barr virus and multiple sclerosis

A. I. Skliar, I. I. Torianyk, T. P. Osolodchenko, S. V. Ponomarenko

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammation of the central nervous system, a characteristic feature of which is the gradual development of focal and irreversible demyelination of the membranes of nerve structures in the spinal cord and brain, which leads to a gradual accumulation of neurological deficit and disability.

Aim – substantiation of the role of Epstein–Barr virus infection in the etiology and pathogenesis of MS based on the analysis of modern literary sources.

Herpes gamma viruses remain one of the most important suspects in the etiology of MS, including Epstein–Barr virus (EBV), which causes a lifelong infectious process in the human body. Human gammaherpesvirus 4 (HHV-4) can realize its pathogenic potential by performing lytic replication or lead to a delay in replication or reactivation of infection in both epithelial cells and B lymphocytes.

Taking into account current data on the biological properties of EBV and analyzing the role of this herpes virus in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, this review was generated. Due to its molecular structure, EBV has specific biological properties, among which one of the most important is its tropism for the host's immune tissue, in particular, B-lymphocytes, which obviously determines the life-long persistence of the virus. Thus, forming a latent process in the human body due to replicative cycles in B cells, EBV, on the one hand, controls the primary response of B lymphocytes, which leads to a deficiency of both humoral and cellular immunity factors. On the other hand, it contributes to the persistence of HHV-4 and the development of an infectious process constant with periods of reactivation.

With this in mind, an important detail that may link EBV infection with MS is that the development of the clinical picture and its course bears some similarity to natural HHV-4 infection, probably following the biological cycle of the virus over a certain

period of time. Therefore, based on the found indirect relationship between EBV infection and MS, as well as on the indicated immunological and genetic mechanisms that are involved in neuroinflammatory processes, it is impossible not to take into account the role of herpes viruses in the development of the disease. But why, among a large population of HHV-4 carriers, only a small percentage develop EBV-associated MS remains to be seen.

Analyzing the conducted studies in which different results were obtained on the effect of EBV infection on different periods of MS development (by initiating the triggering or maintaining the inflammatory process or participating in its progression), it has now become clear that if the etiological role of EBV in this disease is present, then the course of the disease is not may not be related to HHV-4 biological cycles.

Conclusions. Currently, a direct connection is established between EBV infection and the development of MS. However, it is also impossible to refute and even more so to reject the role of human gammaherpesvirus 4 in the pathogenesis of multiple sclerosis.

Эпштейн–Барр вирус и рассеянный склероз

А. И. Скляр, И. И. Торяник, Т. П. Осолодченко, С. В. Пономаренко

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспаление центральной нервной системы, характерной особенностью которого является постепенное развитие очаговой и необратимой демиелинизации оболочек нервных структур в спинном и головном мозге, приводящее к постепенному накоплению неврологического дефицита и инвалидности.

Цель работы – обоснование роли Эпштейн–Барр вирусной инфекции в этиологии и патогенезе РС на основе анализа современной научной литературы.

Одни их ведущих факторов, подозреваемых в этиологии РС, – гамма-герпесвирусы, среди них вирус Эпштейн–Барр (EBV), который вызывает пожизненный инфекционный процесс в организме человека. Герпес вируса человека 4 типа (HHV-4) может реализовать патогенный потенциал, осуществляя литическую репликацию, или привести к задержке репликации или повторной активации инфекции в эпителиальных клетках и В-лимфоцитах.

Принимая во внимание современные данные о биологических свойствах EBV и анализируя роль этого герпесвируса в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, сформирован этот обзор. Благодаря молекулярной структуре EBV обладает специфическими биологическими свойствами, один из важнейших – тропность к иммунной ткани хозяина, в частности В-лимфоцитам, что, очевидно, обуславливает пожизненную персистенцию вируса. Таким образом, формируя латентный процесс в организме человека благодаря репликативным циклам в В-клетках, EBV контролирует первичный ответ В-лимфоцитов, что приводит к дефициту гуморальных и клеточных факторов иммунитета, а также способствует персистенции HHV-4 и развитию постоянного инфекционного процесса с периодами реактивации.

Таким образом, важный признак, который может связывать EBV инфекцию с РС, – то, что развитие клинической картины заболевания и его течение имеют определенное сходство с естественным инфицированием HHV-4, вероятно, следуя через определенный период времени за биологическим циклом вируса. Поэтому, опираясь на установленную опосредованную связь между EBV инфекцией и РС, а также на указанные иммунологические и генетические механизмы, которые задействованы в нейровоспалительных процессах, невозможно не учитывать роль герпес вирусов в развитии заболевания. Еще предстоит выяснить, почему среди большой популяции носителей HHV-4 только у незначительного процента развивается EBV ассоциированный РС. Анализируя исследования, в которых получены различные результаты о влиянии EBV инфекции на различные периоды развития РС (инициирует запуск, поддерживает воспалительный процесс или участвует в его прогрессировании), стало ясно, что если этиологическая роль EBV при этом заболевании присутствует, то течение болезни не может быть не связано с биологическими циклами HHV-4.

Выводы. Не установлена прямая связь между EBV инфекцией и развитием РС, впрочем невозможно и опровергнуть, а тем более отклонить роль герпес вируса человека 4 типа в патогенеза рассеянного склероза.

Ключевые слова: вирус Эпштейн–Барр, HHV-4, рассеянный склероз, демиелинизация, В-лимфоциты, микроглия.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 390-401

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запалення центральної нервової системи (ЦНС), яке виникає здебільшого в людей молодого віку, призводить до поступового накопичення неврологічного дефіциту, інвалідності [1]. Характерна особливість запального процесу при РС – поступовий розвиток осередкової та незворотної демієлінізації оболонок нервових структур у спинному та головному мозку. У зв'язку з таким патологічним станом, що має інтермітувальний характер, триває довіку, клінічна картина у хворих на РС супроводжується специфічним неврологічним статусом і може мати кілька форм перебігу. Розрізняють рецидивуючо-ремітуючий РС (РРРС), вторинний прогресуючий РС (ВПРС), первинний прогресуючий РС (ППРС) і прогресуючо-рецидивуючий РС (ПРРС) [1,2]. У клінічній практиці найчастіше діагностують рециди-

вуючо-ремітуючу форму РС [2]. РС – доволі рідкісна хвороба, що є потенційною причиною важкої неврологічної інвалідності.

Причина захворювання залишається невідомою [1–3]. За сучасними даними, на розвиток хвороби тією чи іншою мірою впливають кілька поліетіологічних факторів. Одними з головних можуть бути екзогенні причини, як-от тривала внутрішньоклітинна персистенція вірусів в організмі [1,4]. Одні з провідних чинників, котрі припускають як етіологічні для РС, – гамма-герпесвіруси, до яких належить вірус Епштейн–Барр (EBV), що спричиняє інфекційний процес в організмі людини протягом усього життя [4–9].

EBV (вірус герпесу людини 4 типу (HHV-4)) – один із 9 відомих типів герпесвірусів, належить до родини *Herpesviridae*, підродина гамма-герпесвіруси, роду

Lymphocryptovirus [4,6,9]. Не враховуючи біологічні властивості EBV, з'ясування антигенних структур, що зумовлюють патогенність вірусу, його специфічну імунно- та нейротропність до певних клітин хазяїна, складно уявити роль HHV-4 в ініціації інфекційного процесу в організмі та зв'язок цього вірусу з нейродегенеративними захворюваннями.

Відомо, що EBV складається з дволанцюгового ДНК геному, який містить 85 генів [4,6,10]. ДНК оточена кількома білковими оболонками, що утворюють нуклеокапсид, на поверхні якого розміщені виступи глікопротеїнів у вигляді шипів, що відповідають за прикріплення вірусу до клітин господаря [10]. Розрізняють 2 типи EBV, що мають різні гени, які входять до ядерного антигена (EBNA-3), тому вони відрізняються за трансформаційними можливостями та здатністю до реактивації. EBV 1 типу домінує в більшій частині світу, але обидва типи, за даними епідеміологічних досліджень, однаково поширені на африканському континенті [4,10].

Потрапляючи в організм людини, EBV може реалізувати патогенний потенціал, здійснюючи літичну реплікацію у клітинах хазяїна, призвести до затримки реплікації чи повторної активації інфекції [6,11]. Літичний цикл вірусу (продуктивна інфекція) призводить до утворення інфекційних віріонів. Під час первинної інфекції EBV розмножується в орофарингеальних епітеліальних клітинах, інфікуючи надалі різні види клітин, включаючи В-лімфоцити [11]. EBV здатний ініціювати літичну реплікацію як у В-клітинах, так і в епітеліальних клітинах. Зазвичай у В-клітинах літична реплікація вірусу відбувається тільки після повторної реактивації. В епітеліальних клітинах літична реплікація EBV відбувається безпосередньо після потрапляння вірусу в організм [11].

На відміну від продуктивної інфекції, затримка реплікації EBV не призводить до продукування віріонів. Але геном EBV перебуває в ядрі клітин і копіюється клітинною ДНК-полімеразою, що може бути наслідком трансформації В-лімфоцитів [10,12]. Така взаємодія з еукаріотичними клітинами призводить до експресії тільки частини вірусних генів. Цікаво, що вірусні тричастинні глікопротеїнові комплекси (gHgL/gp42) беруть участь у злитті клітинної мембрани В-лімфоцитів, а двочастинні комплекси (gH/gL) опосередковують злиття мембрани епітеліальних клітин [13].

Віріони EBV, що виробляються у В-клітинах, мають малу кількість gHgL/gp42, оскільки ці комплекси взаємодіють із молекулами головного комплексу гістосумісності II класу (HLA II класу), що наявні в ендоплазматичному ретикулумі В-клітин, тому вони піддаються деградації. Вірусні частинки EBV, що виділяються з епітеліальних клітин, мають багато тричастинних комплексів, оскільки ці клітини зазвичай не містять молекул HLA II класу [13]. Як наслідок, EBV, що виділяється з В-клітин, заразніший для епітеліальних клітин, а EBV, який продукується за участі епітеліальних клітин, більш інфекційний для В-лімфоцитів. У випадку, якщо деяким віріонам не вистачає комплексу gp42, вони однаково потрапляють у В-клітини, очевидно, спричиняючи трансформації імунних клітин, але не здатні розмножуватися в них [13].

Отже, враховуючи специфічну взаємодію EBV із клітинами-мішенями та завдяки тому, що гени HHV-4 запрограмовані моделювати затримку реплікації вірусу в 3 (I, II і III) варіантах, EBV може зберігатися всередині В-лімфоцитів та епітеліальних клітинах, ініціюючи латентний інфекційний процес [4,6,10,11,13]. Це і є головною причиною, що призводить до персистенції вірусу, його реплікації в епітеліальних клітинах, а також зумовлює надходження віріонів у секрет слинних залоз [11,12].

Вивчаючи вірусологічні властивості EBV та його взаємодію з імунною системою організму, передбачають, що процес природного інфікування може мати такий перебіг: після зараження (у зв'язку з відсутністю в господаря початкового антивірусного імунітету) відбувається літичний цикл реплікації EBV, у результаті вірус синтезує велику кількість віріонів для інфікування інших (імовірно) В-лімфоцитів, що призводить до встановлення стійкої інфекції [12]. Надалі під дією місцевих факторів захисту та у зв'язку з розвитком латентної реплікації EBV вірусні протеїни перепрограмують і згодом руйнують інфіковані В-лімфоцити, щоб здійснити проліферацію клітин і провести транспортування заражених віріонів у тканини, де концентрується вірус [6,12]. Врешті, коли розвивається специфічний імунітет господаря, HHV-4 зберігається, вимикаючи більшість або, можливо, всі свої гени, лише зрідка реактивуючись для отримання нових віріонів [10]. Зрештою досягається баланс між періодичною реактивацією вірусу та імунологічним контролем, що призводить до лізису інфікованих клітин, які активують експресію вірусних генів.

Зараження EBV відбувається шляхом пероральної передачі вірусних частин зі слиною та через генітальні виділення [2]. У більшості людей після інфікування EBV формується адаптивний імунітет. За результатами досліджень, у США майже половина п'ятирічних дітей і близько 90 % дорослих мають позитивні вірусологічні маркери EBV інфекції, які завдяки літичній затримці реплікації вірусу у В-клітинах зберігаються в людей протягом життя [14].

Як відомо, повторна активація EBV інфекції відбувається *in vivo*, але точно не відомо, що викликає цей процес. Водночас *in vitro* латентна EBV інфекція у В-лімфоцитах може бути реактивована шляхом стимулювання рецепторів В-клітин. Тому дослідники припускають, що реактивація EBV інфекції у природних умовах відбувається, коли латентно інфіковані В-лімфоцити реагують на інші неспоріднені з родиною *Herpesviridae* патогенні збудники [6,11,12]. Вважають, що місцем персистенції EBV є кістковий мозок [15]. В інфікованих EBV пацієнтів після трансплантації кісткового мозку від EBV негативних донорів не виявляли маркери вірусу. В експериментах *in vitro* показано, якщо EBV інфікує В-, Т-лімфоцити чи NK-клітини, з часом з'являються лімфобластоїдні клітинні лінії, здатні до неконтрольного поділу [12,16]. З'ясовано, що генетична модифікація цих імуннокомпетентних клітин є наслідком експресії вірусних білків EBNA-2, EBNA-3С та LMP-1. Тому EBV інфекція також пов'язана з різними доброякісними, передраковими та злоякісними вірус Епштейна–Барр-асоційованими лімфопроліферативними захворюваннями, як-от розсіяний склероз [17].

Найвідоміший наслідок інфікування HHV-4 – розвиток інфекційного мононуклеозу (ІМ) [18,19]. У результаті багатьох досліджень з'ясовано, що підвищені титри антитіл проти ядерних антигенів EBV у пацієнтів з ІМ пов'язані з підвищеним ризиком розвитку РС, а відсутність EBV інфекції корелює з меншим ризиком розвитку хвороби [7, 19,20]. Відповідний зв'язок встановили також між HHV-4 і РС, що супроводжувалося підвищеним рівнем специфічних EBV антитіл у пацієнтів із РС порівняно зі здоровими контрольними групами [7, 12,21]. Серологічні ознаки EBV найчастіше визначали за наявністю антитіл проти ядерного антигена (EBNA-1), капсидного антигена (VCA), раннього антигена (EA). Це антигени, що пов'язані з різними стадіями інфікування HHV-4.

Під час вивчення EBV інфекції увага дослідників здебільшого сконцентрована на встановленні взаємозв'язку між наявністю специфічних антитіл до HHV-4 і прогресуванням розсіяного склерозу. Один із сучасних напрямів – визначення ролі біологічних циклів (літичний, латентний) вірусу на перебіг хвороби або його реактивацію на ранніх стадіях РС. За даними С. Otto et al., на початковій стадії розвитку РС реакція антитіл на антигени EBV співвідноситься з активністю захворювання, а також пов'язана з прогресуванням хвороби [22]. Інші дослідники підтверджують ці висновки та наголошують, що роль EBV істотно зростає під час переходу від безсимптомного перебігу до клінічно визначених форм захворювання і/або при прогресуванні РС.

Вивчаючи проби сироватки у 305 пацієнтів із РС і 610 осіб контрольної групи, які взяті з архіву Міністерства оборони (DoDSR), визначили повну відсутність випадків розвитку РС в осіб, які не мали сироваткових антитіл до EBV [23]. Майже в 1/3 цих обстежених під час спостереження відбулася сероконверсія специфічних антитіл, частота якої подібна до частоти, що визначена в осіб із РС того самого віку і статі, які були позитивними до EBV на початку дослідження. Ці дані свідчать: EBV інфекція підвищує ризик розвитку РС.

В іншому проспективному дослідженні у 222 військовослужбовців, в яких виникло захворювання, вимірювали сироваткові титри антитіл проти антигенів EBV. Ризик розсіяного склерозу підвищувався в понад 30 разів при збільшенні сироваткових титрів імуноглобулінів класу G (IgG) проти комплексу EBNA і більш ніж у 7 разів при збільшенні титрів IgG проти EBNA-1 [24]. Наступне велике багатоцентрове дослідження з 1047 пацієнтами, які мали перші клінічні симптоми захворювання, надало цінні результати щодо факторів ризику, пов'язаних із переходом до клінічної маніфестації РС [25]. Однак серед багатьох досліджуваних факторів статистично значущими виявилися тільки збільшення кількості церебральних уражень на МРТ, що відповідають рівню T2, більш ранній вік виникнення хвороби, найсильніший прогностичний маркер розвитку клінічної маніфестації РС – вимірювання інтратекральних олігоклональних (ОСВ) діапазонів IgG. Але вчені наголошують, що визначення рівнів антитіл до EBNA-1 не можна вважати маркером зміни перебігу хвороби [25].

Інші дослідники також підтверджують, що в пацієнтів із клінічно ізолюваним синдромом (CIS) ризик

переходу до РС істотно зростає, якщо олігоклональні смуги IgG наявні на початку хвороби. За їхніми даними, серед 406 пацієнтів специфічні ОСВ IgG, що виробляються у ЦНС, виявили в 351 (86 %) особи, а також у 310 (86 %) із 362 досліджуваних, які мали перші клінічні ознаки РС [26]. Продовжуючи спостереження за цією групою осіб до 154 місяців (медіана – 32 місяці) виявили, що 229 (74 %) із 310 пацієнтів із CIS мали клінічні або МРТ ознаки РС за критеріями McDonald 2010. Поряд з тим у 30 пацієнтів під час першого загострення хвороби без ураження головного мозку, але за наявності олігоклональних IgG коефіцієнт конверсії до РС наявний у 18 (60 %) осіб, а в пацієнтів без клінічно ізолюваного синдрому він становив тільки 21 % [26]. Наступне дослідження тих самих груп із CIS показало: під час детальнішого тестування EBV-серонегативним був тільки 1 із 49 пацієнтів [27].

Дослідники стверджують, що в EBV серонегативних осіб дуже рідко розвивається РС і припускають, що майбутні серологічні дослідження повинні ґрунтуватися на визначенні сероконверсії антитіл до численних антигенів EBV або треба виконувати більше, ніж один незалежний скринінг-аналіз на антитіла [27].

Відомо, що демонстрація олігоклонального синтезу IgG – важливий додатковий метод діагностики рецидивуючо-ремітуючого РС [1,6,8]. Роль спинномозкової рідини (СМР) у діагностичних цілях істотно зменшена у критеріях McDonald 2010 р. [28]. У пацієнтів із першою клінічною подією, які відповідають критеріям поширення захворювання, в разі виявлення ОСВ IgG у спинномозковій рідині може бути діагностований РРРС. Підтверджуючи це, нещодавно опубліковані дані показують, що за допомогою критеріїв McDonald 2017 р. під час CIS РС може бути виявлений частіше порівняно з критеріями McDonald 2010 р. [28].

У дослідженні SET (раннє лікування інтерфероном бета-1 (IFN-β) суб'єктів із високим ризиком) проаналізували рівні антитіл до EBV у 211 пацієнтів із клінічно ізолюваним синдромом до початку терапії. Виявили клінічні та МРТ ознаки в різних періодах захворювання: на початку розвитку хвороби, через 6, 12 та 24 місяці. Виявилось, що рівень антитіл проти VCA EBV позитивно асоціюється з гіршим результатом МРТ протягом 2-річного спостереження та підвищеною інвалідністю в цих хворих [29].

У дослідженні BENEFIT (лікування IFN-β у пацієнтів із CIS), в яке залучили 457 хворих і що тривало 5 років, не виявили зв'язок між рівнями специфічних EBV антитіл, швидкістю конверсії до клінічно визначеного РС, а також із прогресуванням захворювання залежно від накопичення церебральних T2 уражень і розвитком атрофії мозку [30].

Оцінюючи серопревалентцію до EBV у кіпрській популяції хворих на РС, досліджували сироватку 133 пацієнтів та 101 здорової особи для визначення індексу позитивності антитіл до антигенів EBV [31]. Виявили, що всі пацієнти з РС – серопозитивні щодо ядерного антигена-1 EBV і вірусного капсидного антигена порівняно зі здоровими особами ($p = 0,0059$, $p = 0,0025$). Крім того, індекси позитивності обох антитіл істотно вищі в пацієнтів із РС. Але не було значущих відмінностей за наявністю чи відсутністю IgG до ран-

нього антигена D (EA-D), рівнем індексу позитивності між групами. За даними авторів, результати підтверджують вищу серопозитивність EBNA-1 IgG і VCA IgG у пацієнтів із РС і відповідають результатам досліджень в інших країнах, підтверджуючи теорію залучення EBV до розвитку РС [31].

Порівнюючи рівні анти-EBNA-1 IgG і цитокінів (IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IL-12p70) у зразках парної сироватки та спинномозкової рідини в неліквованих пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим РС і здорових осіб, виявили вищий рівень анти-EBNA-1 IgG та IL-8 у сироватці крові пацієнтів із PPPC, ніж у групи контролю [32]. Цікаво, що вміст IL-8 щодо загального білка істотно вищий у СМР, а рівні антитіл до EBNA-1 щодо загального IgG вищі в сироватці крові більшості хворих на PPPC порівняно з СМР. У цьому дослідженні показано сильну кореляцію між рівнями анти-EBNA-1 IgG у сироватці крові та вмістом IL-8 у СМР. Зробили висновок, що в пацієнтів з уперше встановленим діагнозом PPPC антитіла проти EBNA-1 продукуються передусім на периферії, а реакція вродженої імунної системи на EBV або зумовлене вірусом подразнення відбувається переважно в ЦНС [32].

У низці досліджень наведені результати МРТ пацієнтів, які показують зв'язок між антитілами EBV і прогресуванням РС [33]. Ці дані підтвердили й розширили інші дослідники. Так, за даними R. Zivadinov et al., у хворих на РС гуморальна відповідь антитіл проти VCA-EBV та EBNA-1 пов'язана з вираженішою атрофією кори (зменшенням об'єму сірої ($p = 0,041$) та коркової речовини ($p = 0,043$)), що призводило до накопичення «ронічних чорних дірок T1» на МРТ і вогнищевих уражень білої речовини мозку [34]. Отже, на думку вчених, реактивація EBV може бути корисним маркером для прогнозування клінічної активності захворювання в пацієнтів із рецидивуючою формою РС, але його значення для моніторингу прогресування перебігу хвороби в осіб із прогресуючими формами РС потребує дальших досліджень.

За іншими даними, концентрація олігоклональних IgG із високою афінністю анти-EBNA-1 IgG та анти-VCA IgG у цереброспинальній рідині та сироватці крові хворих на PPPC і при інших неврологічних захворюваннях, що пов'язані з запальним генезом, значущо вищі ($p < 0,0001$), ніж при неврологічних розладах, що не мають зв'язку з запальним процесом [35]. Результати цього дослідження не підтверджують пряму роль EBV у розвитку хронічної інфекції головного мозку при РС. Але припускають, що олігоклональна продукція IgG, специфічна для EBV, може відбуватися у хворих на РС у рамках гуморальної поліреактивності, що спричинена хронічним запаленням мозку [35].

В інших роботах наведені протилежні результати. Так, у дослідженні M. Rene et al. показано: рівні антитіл EBNA-1 IgG і VCA IgG у сироватці 100 пацієнтів із CIS або раннім рецидивуючо-ремітуючим РС, за якими спостерігали в середньому 20 місяців, більші ($p = 0,00005$, $p < 0,0001$), ніж у здорових осіб [9]. Але між групами порівняння не виявили різницю за навантаженням ДНК EBV у слині, не було зв'язку й між сироватковими рівнями антитіл і ДНК EBV у слині з МРТ і клінічними маркерами активності захворювання або конверсією до клінічно визначеного РС. Дослідни-

ки наголошують: ці показники EBV інфекції не є перспективними біомаркерами активності захворювання в пацієнтів із раннім РС [9].

Метааналіз 32 оригінальних досліджень виконали K. Ruprecht et al. У цих роботах порівнювали частоту продукування інтрацелюлярних антитіл до найпоширеніших вірусів у хворих на РС [36]. Автори виявили, що у 9 дослідженнях частота продукції інтрацелюлярних антитіл до ядерного антигена-1 EBV становила 33/340, 9,7 %; вірусного капсидного антигена EBV – 12/279, 4,3 %; антигенів EBV в інфікованій клітинній лінії – 14/90, 15,6 %. Це істотно менше ($p \leq 0,03$), ніж частота вироблення інтрацелюлярних антитіл до вірусу кору (612/922, 66,4 %), краснухи (521/922, 56,5 %), цитомегаловірусу (470/922, 51 %; результати 17 досліджень), а також вірусу простого герпесу (78/291, 26,8 %; результати 6 досліджень). За висновками вчених, незважаючи на дуже високу серопреваленцію EBV до РС, частота виділення інтрацелюлярних антитіл до EBV у хворих на РС виявилася неймовірно низькою, порівнюючи з показниками інших вірусів. Ці результати, на їхню думку, збігаються з нещодавно запропонованою гіпотезою, що антигени EBV потрапляють у мозок людей здебільшого під час первинної гострої EBV інфекції, ще до того, як відбувається розвиток антивірусних клітин, які продукують анти-EBV IgG [36].

Олігоклональні смуги імуноглобулінів, які виявляють у спинномозковій рідині понад 90 % пацієнтів із РС, – імунологічна ознака, що підтверджує діагноз. Однак залишалася невідомою специфічність цих ОСВ, які включають кілька різновидів IgG і поліклональних антитіл, що виявляють не тільки при РС, але і за наявності інших хронічних інфекцій ЦНС [37]. Поки що з технічних причин неможливо ідентифікувати ОСВ антитіл, щоб з'ясувати їхні антигени. Ідентифікація цих антигенів, які розпізнаються ОСВ антитілами, – передумова до розкриття патогенезу РС. Перші спроби S. M. Brändle et al., які використовували молекулярний аналіз окремих ОСВ (6 рекомбінантних антитіл і 3 аутоантигени), показали: всі вони – внутрішньоклітинні білки, не характерні для тканини мозку [37]. Автори відзначають, що при РС частина ОСВ не бере безпосередню участь у руйнуванні тканин, а, ймовірно, вказує на вторинну імунну відповідь [37].

Незважаючи на те, що в деяких дослідженнях не виявили взаємозв'язок між наявністю та концентрацією антитіл до антигенів EBV у сироватці крові та рівнем ДНК EBV у слині з радіологічною чи клінічною активністю РС у пацієнтів із CIS або раннім розвитком PPPC, багато даних підтверджують асоціацію між реактивацією EBV і розвитком нейрозапалення й прогресуванням РС. Вдалося встановити концепцію, за якою EBV може відігравати роль пускового механізму при РС, що діє на початкових стадіях захворювання [5–7,22–25,29,32].

Генетична спорідненість до розсіяного склерозу – важливий фактор, що впливає на ризик виникнення хвороби. Визначили, що хромосомна ділянка 6p21.3, яка знаходиться в основному комплексі гістосумісності (МНС), найсильніше асоційована з РС [38,39]. Дослідження геномних асоціацій показали понад 200 локусів, що пов'язані з розвитком РС [38,40].

Виявили, що гаплотип лейкоцитарного антигена людини (HLA) DRB1*15:01, який здебільшого експресується в моноцитах, – основний фактор ризику розвитку розсіяного склерозу [39–41]. Це підтверджено в серії робіт. Так, у дослідженні північноєвропейської групи осіб виявили слабкі непрямі докази ролі гаплотипу II класу HLA-DRB1*15:01 і HLA-DRB5*01:01 у прогресуванні захворювання [42]. Генетичні дослідження показали взаємозв'язок між генотипом HLA-B*07+ та підвищеними титрами антитіл до EBV [43]. У хворих із цією асоціацією визначають тяжкий перебіг і часте прогресування захворювання, що збігається з більшим ступенем атрофії мозку та поєднується з вираженими дистрофічними змінами на МРТ; це, своєю чергою, супроводжується вищими показниками інвалідності [43]. З іншого боку, наявність алеля HLA-A*02, напевно, є захисним фактором розвитку РС, бо зумовлює сприятливіший клінічний перебіг із повільнішим прогресуванням і меншими наслідками захворювання [44].

Якщо різні алелі HLA відіграють певну роль у розвитку РС, то в основі цього захворювання – передусім антиген-специфічні аутоімунні процеси [1,6,11,45]. Так, результати досліджень свідчать, що ініційований EBV стійкий інфекційний процес у ЦНС стимулює імунопатологічну відповідь, що призводить до ураження нервових клітин. У роботі В. Serafini et al. досліджували посмертний мозок, показали: цитотоксичні CD8 Т-лімфоцити, які розпізнають HHV-4, потрапляють у мозок і локально взаємодіють із зараженими вірусом клітинами. Тому противірусна імунореактивна CD8 Т-клітинна відповідь, на їхню думку, спричиняє патологічний процес при РС [46]. У цьому огляді запропонована наявність можливої кореляції між HLA алелями DRB1*1501, EBV інфекцією та перебігом РС [47]. Показано, що за оцінкою адитивної шкали взаємодія між EBV інфекцією та HLA-DRB1*1501 при РС – на рівні S , 1,43; 95 % ДІ, 1,05–1,95, $p = 0,023$, але не виявили зв'язок за мультиплікативною шкалою. Цей метааналіз дає переконливі докази: поєднання вірусологічних і генетичних факторів пов'язане з підвищеним ризиком розвитку РС.

Цікавий підхід, що розроблений М. Tschochner et al., дає змогу визначити низку імуногенних ділянок EBNA-1, а також відомі та нові мішені для аутореактивних Т-клітин з обмеженими HLA-DRB1*15 епітопами («AEG»: aa 481–496 та «MVF»: aa 562–577), що можуть з'явитися в результаті специфічної, перехресної імунної реакції до ядерного антигена EBV [48]. Але повідомляли і про конфліктні результати щодо цих зв'язків [47].

Нещодавно підтверджено взаємодію між алелями HLA та реактивністю до епітопів EBV. Це доводить, що механізм (завдяки якому гени HLA впливають на ризик розвитку РС) може включати EBV-зумовлену специфічну імунну відповідь [38,39,46]. Вважають, що об'єднання вірусологічних і генетичних результатів може дати відповідь на ці питання. Так, результати нещодавніх досліджень дають змогу припустити, що підвищені рівні вірусологічних навантажень у крові, які виявляють у пацієнтів із РС, є наслідком неоптимального контролю (реплікації або реактивації) EBV із боку CD8+ Т-клітин, але певною мірою обмежений алелями HLA-B*07+ [43].

За даними S. Agostini et al., це може бути зумовлено тим, що генотип HLA-B*07 має тільки слабкі вірусні епітопи до цитотоксичних Т-лімфоцитів [43]. Це, своєю чергою, не дає змоги ініціювати адекватну імунну відповідь, а отже спричиняє активну реплікацію чи навіть реактивацію EBV, віріони якого знаходять надійний захист у В-лімфоцитах. Для підтвердження цієї гіпотези цікавим може бути також визначення активності специфічних до EBV цитотоксичних Т-клітин, рівень яких, на думку дослідників, буде різним у пацієнтів із РС залежно від експресії ними різних алелів HLA.

Крім того, повідомили про інший генетичний ландшафт сприйнятливості до РС. Він включає кілька варіантів асоційованих SNP, що мають локуси кількісних ознак (eQTL) для генів IFITM3, CD37 і CD6, пов'язаних із CD4+ Т-клітинами, та близьку асоціацію генів CLECL1, RGS1 і MERTK з CD14+ моноцитами [40]. За результатами цих досліджень, встановлені спорідненості генетичних структур мають виражений імунологічний характер. Це вказує на те, що вони можуть впливати на моделювання та адаптивної, і вродженої імунної відповіді.

Інші спостереження показують, що інфіковані В і плазматичні клітини накопичуються в мозку хворих на РС, що корелювало з гуморальною відповіддю на антигени EBV у крові обстежених [1,6,8,35]. Однак ці результати та інші свідчення щодо виявлення ДНК EBV і/або їхніх транскриптів у мозку чи спинномозковій рідині хворих на РС залишаються суперечливими [9,48,49]. Отже, контроль EBV інфекції та її персистенції може бути принаймні частково опосередкований антигенними пептидами HLA I та II класу, що підтримує роль генетичної гіпотези в патогенезі РС [44,50].

Незважаючи на те, що дослідження коливальності HLA на певному рівні здійснили на чималій популяції, розуміння ролі МНС у патогенезі захворювання залишається неповним.

Пошкодження тканин при РС – результат складної та динамічної взаємодії між імунною системою та її мієлін-утворювальними олігодендроцитами та їхніми попередниками, мієроглією, астроцитами та нейронами [51,52]. Різні імунологічні механізми зумовлюють процес демієлінізації, в який залучені компоненти вродженої та адаптивної імунної системи. Підтверджуючи роль Т-клітин в імунопатологічному процесі, показано: у вогнищах дегенеративних уражень при РС виявляли як (CD4+) хелпери, так і цитотоксичні (CD8+) Т-клітини [53]. CD8 сконцентровані в паренхимі, а CD4 поширеніші в периваскулярній ділянці головного мозку. Інший доказ участі цих клітин – використання препаратів, що обмежують доступ Т-клітин до ЦНС, призвело до зменшення ділянок демієлінізації або запобігало новим ураженням нервових волокон у хворих на РС. Однак подібні рівні Т-клітин, які реагують на мієлінові антигени, спостерігали при інших захворюваннях, що не пов'язані з РС. Це дає змогу припустити: названі клітини не відіграють критичну роль при РС або інші імунні фактори також залучені в цей нейродегенеративний процес [53].

У роботі К. Tengvall et al. показано: антитіла до аноктаміну 2 (ANO2), що визнані потенційними аутоантигенами при РС, оскільки цей білок міститься в

іонних каналах у ЦНС, розпізнають фрагмент ядерного антигена EBV. Це приклад молекулярної мімікрії [39]. Отже, імунна відповідь на антигени EBV може брати участь і зумовлювати запальні процеси у ЦНС, імовірно, залучаючи Т-клітини, які також реагують з аналогічним білком. Відзначають, що наявність підвищеної реактивності до ANO2 асоціюється з високим ризиком розвитку РС, поєднується з варіантами ризику HLA та високими титрами антитіл до EBNA1. На думку дослідників, це вагомий аргумент щодо ролі названих факторів в етіопатогенезі РС [39].

Завдяки ранній і чималій реакції антитіл відновлюється увага до ролі В-лімфоцитів при РС [11,54]. Так, науковий інтерес викликає з'ясування характеристик В-клітин, в яких відбувається затримка реплікації EBV, що наявні в центральній нервовій системі хворих на РС, а також питання про те, як вони потрапляють у ЦНС і як можуть спричиняти прогресивні форми захворювання. В-лімфоцити беруть участь у руйнуванні інфікованих клітин, що може впливати на обмеження ушкодження нервових волокон і зниження клінічної активності хвороби, а також призводити до активації аутоімунних процесів. Це, ймовірно, зумовлює загострення та прогресування хвороби [22,54]. Унікальні, олігоклональні імуноглобуліни, які виробляються у ЦНС і сироватці крові, є важливими імунологічними структурами за наявності демієлінізуючих уражень [8,22,25,26,35].

Особливої уваги потребує зв'язок В-клітин з іншими імунними клітинами, що містяться в цереброспінальній рідині, передусім субпопуляцією моноцитів, оскільки ініційований і підтримуваний ними рівень запалення може бути пов'язаний зі ступенем тяжкості та прогресуванням захворювання. Наприклад, високе співвідношення В-клітин у ЦСР пов'язане зі швидшим прогресуванням РС, а низьке співвідношення або домінування моноцитів виявили в пацієнтів із повільнішим прогресуванням захворювання [55]. Не менш актуальними є інші функції В-лімфоцитів, включаючи представлення антигена Т-клітинам, і продукція цитокінів, які можуть зумовлювати поширення каскадів запалення та пошкодження тканин [54].

На думку вчених, клітини вродженої імунної системи мають особливо важливі функції в патогенезі РС [56,57]. Головна роль належить представникам системи мононуклеарних фагоцитів, як-от мікроглія, що бере участь у розвитку, формуванні мозку та гомеостазі, першою реагує на патологічні процеси у ЦНС [52,58,59]. Гліальні макрофаги входять до складу нейроглії, безпосередньо контактують із клітинами глії, які є медіаторами та мішенями хронічного запального процесу при РС [51]. Це передбачає вроджену імунну відповідь із залученням мікроглії/макрофагів, які можуть бути поляризовані на різні функціональні фенотипи: прозапальні (M1) або протизапальні/імунорегуляторні (M2).

Якщо в попередніх дослідженнях показані нейропротекторні властивості клітин M2, то в роботі V. E. Miron et al., використовуючи органотипову культуру мозку мишей, виявили регенеративну здатність клітин M2 у ЦНС [60]. Автори показали, що процес ремієлінізації розпочинається зі зміною фенотипу від

M1 до M2 з розвитком домінантної відповіді, що відбувається в межах мікроглії та рекрутованих макрофагів. Визначено також, що у процесі поляризації мононуклеарних фагоцитів до фенотипу M2 відбувається опосередкована стимуляція секреції активіну-А. На думку дослідників, це впливає на регенерацію мієліну та може бути використане як нова терапевтична мішень для ремієлінізації нервових волокон ЦНС [60].

Відомо, що одним із важливих механізмів ураження тканин є окислювальний стрес, який призводить до дисфункції мітохондрій [51]. Вивільнення кисневих токсичних радикалів відбувається передусім у клітинах мікроглії та макрофагах, які задіяні в цьому імунопатологічному процесі. У багатьох роботах наголошують, що мікроглія та макрофаги накопичуються в ділянках активної демієлінізації та нейродегенерації головного мозку [56,58,61]. Так, у дослідженні T. Zrzavy et al., використовуючи специфічні клітинні маркери для визначення фенотипів мікроглії та макрофагів їхнього походження, а також характеристики функціональних станів цих клітин при гострому, рецидивному та прогресуючому перебігу РС, показано: на ранніх стадіях демієлінізації та нейродегенерації в активних ураженнях переважала мікроглія з прозапальним фенотипом, який експресував молекули, що беруть участь у фагоцитозі, окислювальній травматі, презентації антигена та спільній стимуляції Т-клітин [61]. На пізніх стадіях в активних зонах ураження мікроглія та макрофаги змінювалися до фенотипу, проміжного між про- та протизапальною активацією.

Водночас у разі неактивних уражень щільність мікроглії/макрофагів суттєво зменшувалася, а мікроглія частково трансформувалася до фенотипу P2RY12, який виконував функції презентації антигена та коstimуляції Т-клітин. Аналіз фенотипу TMEM119, який експресується на мікроглії, а не на рекрутованих макрофагах, показав: у середньому 45 % макрофагоподібних клітин в активних вогнищах запалення отримані з резидентного пулу мікроглії. Це дослідження показує зниження гомеостатичного фенотипу мікроглії P2RY12 у нормальній білій речовині мозку при розсіяному склерозі порівняно з нормальною білою речовиною мозку здорових людей, а також повну втрату реакційно здатні мікроглії в період загострення при активному РС із його відновленням при ремісії хвороби [62]. Група дослідників наголошує: активна демієлінізація та нейродегенерація, що є патогенетичною основою хронічного запалення ЦНС при РС, вірогідно пов'язані з прозапальним станом мікроглії або макрофагів.

Інші дослідники підтвердили та показали більшу участь мікроглії в нейродегенеративних процесах. Автори виявили: гомеостатичні фенотипи з маркерами TMEM119 і P2RY12 відрізняються імунореактивністю в ураженій білій і сірій речовині мозку [62]. Вивчення помертних культур мікроглії людини IL-4 або IFN γ + LPS за наявності CD3+ або CD20+ лімфоцитів призводить до погіршення регуляції імунореактивності фенотипів TMEM119 і P2RY12. Ці дослідження показують: порушення функції мікроглії або зниження її функціональності може виникати у разі різних нейродегенеративних захворювань, до яких частково належить і РС [58,59,61].

Ще одна особливість цих патологічних станів – те, що нейродегенеративні розлади характеризуються накопиченням несформованих білків, які називають токсичними конформаціями. Саме ці аномальні білки, за даними M.-V. Guillot-Sestier, T. Town, викликають активацію мікроглії, що призводить до вивільнення численних цитокинів і хемокинів у ЦНС та біологічні рідини хворих на РС [63]. При цьому порушується мікрогліальний фагоцитоз на ранніх стадіях захворювання, блокуючи кліренс цих аномальних білків. Через це активацію мікроглії вважають основною ознакою нейрозапальних захворювань.

Макрофаги крові інфільтрують активні осередки уражень при РС і видаляють мієлінові уламки та побічні продукти запалення [59]. У цьому процесі задіяні як класичні й альтернативно активовані макрофаги, так і змішані популяції клітин. У багатьох дослідженнях показано також участь периферичних моноцитів у нейродегенеративних розладах [59,64]. Отже, в патологічний процес при РС залучені як моноцити/макрофаги системного кровотоку, так і первинні ендогенні фагоцити ЦНС. Очевидно, різні популяції моноцитів і фагоцитів, які мають відповідний зв'язок, можуть бути поляризовані на різні функціональні фенотипи. Завдяки цьому підтримується їхній якісний і кількісний склад у зонах запалення. Однак остаточно не з'ясовано, чи є їхня роль патогенною, наприклад, рекрутуючись у зону запалення (фіксації антигенів / або аномальних білків) та залучаючи інші імунокомпетентні клітини, ініціюючи та підтримуючи постійний запальний процес, що призводить до демієлінізації, чи захисною, впливаючи на процес ремієлінізації, чи вони виконують обидві функції [59,63,64].

Сформувалася думка, що Т-хелперні лімфоцити, цитотоксичні Т-клітини, В-лімфоцити, моноцити/макрофаги, мікроглія та продуковані ними цитокини беруть участь в ініціації, підтримці дерегульованої імунної відповіді на мієлінові антигени та наступній імуноопосередкованій демієлінізації [54–56,59–65]. Встановлено, що запалення та імунна відповідь відіграють фундаментальну роль у нейродегенеративних розладах [63], і саме тому розсіяний склероз вважають патологічним процесом, що поєднує запалення та нейродегенерацію [59].

Отже, перспективним напрямом досліджень та одним із нових шляхів терапії нейродегенеративних станів може бути спрямованість на підтримку фізіологічних реакцій і контроль або зменшення згубного нейрозапалення [51,59,63,64]. Визначаючи перспективи майбутніх досліджень, розглядають зв'язок мікробіома кишківника з мікроглією та його вплив на розвиток нейродегенеративних захворювань. У багатьох роботах показано, що через так звану кишково-мозкову вісь шлунково-кишковий тракт зв'язується з ЦНС для підтримки або дестабілізації функції нейронів [65,66]. Припускають, що визначення ролі компонентів вродженої імунної системи в кишково-мозковій комунікації може призвести до нових стратегій щодо зміни популяції мікробіоти кишківника для контролю за нейродегенеративними процесами [65]. Поки що це одна з нових гіпотез, що дає підстави припустити, як кишкова індигенна мікрофлора впливає на розвиток

нейродегенеративних процесів, але її все активніше вивчають.

Досліджуючи вірусологічні властивості EBV і взаємодію вірусу з імунною системою організму, показано: HHV-4 – відносно складний вірус, молекулярна структура й біологічна роль якого досі не з'ясовані остаточно.

Учені всього світу продовжують досліджувати цей вірус і розробляють нові способи лікування захворювань, які він викликає. Продовжують дослідження щодо конструкції профілактичної вакцини проти EBV і розроблення антивірусних стратегій лікування РС [6,67,68].

Висновки

1. Не вдалося встановити прямий зв'язок між EBV інфекцією та розвитком РС, але не можна спростувати, а тим паче відхилити роль HHV-4 у патогенезі цієї хвороби. Завдяки молекулярній структурі EBV характеризується специфічними біологічними властивостями, однією з найважливіших є тропність до імунної тканини хазяїна, як-от В-лімфоцитів. Очевидно, це зумовлює персистенцію вірусу протягом усього життя. Формуючи латентний процес в організмі людини завдяки реплікативним циклам у В-клітинах, EBV контролює первинну відповідь В-лімфоцитів, що призводить до дефіциту гуморальних і клітинних факторів імунітету, а також спричиняє персистенцію HHV-4 та розвиток постійного інфекційного процесу з періодами реактивації.

2. Важлива ознака, що може пов'язувати EBV інфекцію з РС, – те, що розвиток клінічної картини захворювання та його перебіг мають певну схожість із природним інфікуванням HHV-4, що настає через певний час після біологічного циклу вірусу. Тому, спираючись на виявлений опосередкований зв'язок між EBV інфекцією і РС і наведені імунологічні, генетичні механізми, що задіяні в нейрозапальних процесах, не можна не враховувати роль герпесвірусів у розвитку захворювання. Однак потребує з'ясування питання про те, чому серед великої популяції носіїв HHV-4 тільки в незначного відсотка розвивається EBV-асоційований РС.

3. Аналізуючи дослідження, в яких отримали різні результати щодо впливу EBV інфекції на різні періоди розвитку РС (ініціює запуск, підтримує запальний процес чи бере участь у його прогресуванні), стало зрозумілим: якщо етіологічна роль EBV при цьому захворюванні наявна, то перебіг хвороби не може бути пов'язаний із біологічними циклами HHV-4.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України»: «Дослідження ролі вірус-опосередкованої активації мононуклеарних фагоцитів при розсіяному склерозі» (№ державної реєстрації 0120U100668).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2020
Після доопрацювання / Revised: 24.09.2020
Прийнято до друку / Accepted: 15.10.2020

Відомості про авторів:

Скляр А. І., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії клінічної імунології та алергології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-8273-3739](https://orcid.org/0000-0002-8273-3739)

Торяник І. І., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-6843-8808](https://orcid.org/0000-0001-6843-8808)

Осолодченко Т. П., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-7258-3880](https://orcid.org/0000-0001-7258-3880)

Пономаренко С. В., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0003-3994-3500](https://orcid.org/0000-0003-3994-3500)

Information about authors:

Skliar A. I., MD, PhD, Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

Torjanyk I. I., MD, PhD, Senior Researcher, Leading Researcher of the Laboratory of Viral Infection, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

Osolodchenko T. P., PhD in Biology, Senior Researcher of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

Ponomarenko S. V., MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Скляр А. И., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и алергологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Торяник И. И., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Осолодченко Т. П., канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии и биотехнологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Пономаренко С. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии и биотехнологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури



- Macaron G., Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2019. Vol. 7, Iss. 3. P. 56. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030056>
- Ontaneda D., Fox R. J., Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *The Lancet. Neurology*. 2015. Vol. 14, Iss. 2. P. 208-223. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70264-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70264-9)
- Environmental risk factors and multiple sclerosis, an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses / L. Bellasi, V. Bellou, E. Evangelou et al. *The Lancet. Neurology*. 2015. Vol. 14, Iss. 3. P. 263-273. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
- Soldan S. S., Jacobson S. Virus-Induced Demyelination: The Case for Virus(es) in Multiple Sclerosis. *Neurotropic Viral Infections*. Vol. 2. Neurotropic Retroviruses, DNA Viruses, Immunity and Transmission. Springer International Publishing, 2016. P. 175-220. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33189-8_6
- Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions / M. A. Moreno, N. Or-Geva, B. T. Aftab et al. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2018. Vol. 5, Iss. 4. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000466>
- Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies / A. Bar-Or, M. P. Pender, R. Khanna et al. *Trends in molecular medicine*. 2020. Vol. 26, Iss. 3. P. 296-310. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003>
- High Levels of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-1-Specific Antibodies and Infectious Mononucleosis Act Both Independently and Synergistically to Increase Multiple Sclerosis Risk / A. K. Hedström, J. Huang, A. Michel et al. *Frontiers in neurology*. 2019. Vol. 10. P. 1368. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01368>
- High-Density Peptide Microarray Analysis of IgG Autoantibody Reactivities in Serum and Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients / M. Hecker, B. Fitzner, M. Wendt et al. *Molecular & cellular proteomics*. 2016. Vol. 15, Iss. 4. P. 1360-1380. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.051664>
- Epstein-Barr virus antibodies in serum and DNA load in saliva are not associated with radiological or clinical disease activity in patients with early multiple sclerosis / R. M. Gieß, C. Pfuhl, J. R. Behrens et al. *PLoS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 4. P. e0175279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175279>
- A Genome-Wide Epstein-Barr Virus Polyadenylation Map and Its Antisense RNA to EBNA / V. Majerciak, W. Yang, J. Zheng et al. *Journal of virology*. 2019. Vol. 93, Iss. 2. P. e01593-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01593-18>
- The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging / Y. Guan, D. Jakimovski, M. Ramanathan et al. *Neural regeneration research*. 2019. Vol. 14, Iss. 3. P. 373-386. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462>
- Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells / A. Hassani, J. R. Corboy, S. Al-Salam, G. Khan. *PLoS one*. 2018. Vol. 13, Iss. 2. P. e0192109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192109>
- Structural and Mechanistic Insights into the Tropism of Epstein-Barr Virus / B. S. Möhl, J. Chen, K. Sathiyamoorthy et al. *Molecules and cells*. 2016. Vol. 39, Iss. 4. P. 286-291. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.0066>
- Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. Laboratory Testing // Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
- Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation / J. Styczynski, G. Tridell, L. Gi et al. *Journal of clinical oncology*. 2016. Vol. 34, Iss. 19. P. 2212-2220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2405>
- Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases / W. Y. Kim, I. A. Montes-Mojarro, F. Fend, L. Quintanilla-Martinez. *Frontiers in pediatrics*. 2019. Vol. 7. P. 71. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00071>
- Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis / R. Mechelli, C. Manzari, C. Polcano et al. 2015. *Neurology*. Vol. 84, Iss. 13. P. 1362-1368. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001420>
- Dunmire S. K., Hogquist K. A., Balfour H. H. Infectious Mononucleosis. *Current topics in microbiology and immunology*. 2015. Vol. 390, Pt. 1. P. 211-240. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
- Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis / K. Rostgaard, H. H. Balfour Jr, R. Jarrett et al. *PLoS one*. 2019. Vol. 14, Iss. 12. P. e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires / N. Aslan, L. B. Watkin, A. Gil et al. *mBio*. 2017. Vol. 8, Iss. 6. P. e01841-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01841-17>
- Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis / M. P. Pender, P. A. Csurhes, J. M. Burrows, S. R. Burrows. *Clinical & translational immunology*. 2017. Vol. 6, Iss. 1. P. e126. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.87>
- Otto C., Hofmann J., Ruprecht K. Antibody Producing B Lineage Cells Invade the Central Nervous System Predominantly at the Time of and Triggered by Acute Epstein-Barr Virus Infection: A Hypothesis on the Origin of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in Multiple Sclerosis. *Medical hypotheses*. 2016. Vol. 91. P. 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.025>
- Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis / L. I. Levin, K. L. Munger, E. J. O'Reilly et al. *Annals of neurology*. 2010. Vol. 67, Iss. 6. P. 824-830. <https://doi.org/10.1002/ana.21978>
- Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel / K. L. Munger, L. I. Levin, E. J. O'Reilly et al. *Multiple sclerosis*. 2011. Vol. 17, Iss. 10. P. 1185-1193. <https://doi.org/10.1177/1352458511408991>

- [25] Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study / J. Kuhle, G. Disanto, R. Dobson et al. *Multiple sclerosis*. 2015. Vol. 21, Iss. 8. P. 1013-1024. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
- [26] Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome / A. M. Huss, S. Halbgebauer, P. Öckl et al. *Journal of neurology*. 2016. Vol. 263, Iss. 12. P. 2499-2504. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8302-1>
- [27] Epstein-Barr-negative MS: a true phenomenon? / R. Dobson, J. Kuhle, J. Middeldorp, G. Giovannoni. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2017. Vol. 4, Iss. 2. P. e318. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000318>
- [28] Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / P. Schwenkenbecher, U. Wurster, F. F. Konen et al. *Frontiers in neurology*. 2019. Vol. 10. P. 188. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00188>
- [29] Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multi-center SET study / D. Horakova, R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman et al. *PLoS one*. 2013. Vol. 8, Iss. 1. P. e53996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053996>
- [30] No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT / K. L. Munger, K. C. Fitzgerald, M. S. Freedman et al. *Neurology*. 2015. Vol. 85, Iss. 19. P. 1694-1701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002099>
- [31] Evaluation of Epstein-Barr virus-specific antibodies in Cypriot multiple sclerosis patients / E. Deeba, D. Koptides, E. Gaglia et al. *Molecular immunology*. 2019. Vol. 105. P. 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.12.010>
- [32] Untreated relapsing remitting multiple sclerosis patients show antibody production against latent Epstein Barr Virus (EBV) antigens mainly in the periphery and innate immune IL-8 responses preferentially in the CNS / S. Sisay, L. Lopez-Lozano, M. Mickunas et al. *Journal of neuroimmunology*. 2017. Vol. 306. P. 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.017>
- [33] Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis / Y. H. Almohmed, A. Avenell, L. Aucot, M. A. Vicker. *PLoS one*. 2013. Vol. 8, Iss. 4. P. e61110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061110>
- [34] Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS / R. Zivadinov, N. Cerza, J. Hagemeyer et al. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016. Vol. 3, Iss. 1. P. e190. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000190>
- [35] Epstein-Barr virus-specific intrathecal oligoclonal IgG production in relapsing-remitting multiple sclerosis is limited to a subset of patients and is composed of low-affinity antibodies / M. Castellazzi, C. Contini, C. Tamborino et al. *Journal of neuroinflammation*. 2014. Vol. 11. P. 188. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0188-1>
- [36] Ruprecht K., Wildemann B., Jarius S. Low intrathecal antibody production despite high seroprevalence of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a review of the literature. *Journal of neurology*. 2018. Vol. 265, Iss. 2. P. 239-252. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8656-z>
- [37] Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins / S. M. Brändle, B. Obermeier, M. Senel et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016. Vol. 113, Iss. 28. P. 7864-7869. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522730113>
- [38] Evidence from genome wide association studies implicates reduced control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis susceptibility / A. Afrasiabi, G. P. Parnell, N. Fewings et al. *Genome medicine*. 2019. Vol. 11, Iss. 1. P. 26. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0640-z>
- [39] Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk / K. Tengvall, J. Huang, C. Hellström et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019. Vol. 116, Iss. 34. P. 16955-16960. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902623116>
- [40] Baranzini S. E., Oksenberg J. R. The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years. *Trends in genetics*. 2017. Vol. 3, Iss. 12. P. 960-970. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>
- [41] DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis / L. Kular, Y. Liu, S. Ruhrmann et al. *Nature communications*. 2018. Vol. 9, Iss. 1. P. 2397. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04732-5>
- [42] Is multiple sclerosis progression associated with the HLA-DR15 haplotype? / K. H. Stürmer, I. Siembab, G. Schön et al. *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*. 2019. Vol. 5, Iss. 4. P. 2055217319894615. <https://doi.org/10.1177/2055217319894615>
- [43] HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis / S. Agostini, R. Mancuso, F. R. Guerini et al. *Journal of translational medicine*. 2018. Vol. 16, Iss. 1. P. 80. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1450-6>
- [44] Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis / L. Moutsianas, L. Jostins, A. H. Beecham et al. *Nature genetics*. 2015. Vol. 47, Iss. 10. P. 1107-1113. <https://doi.org/10.1038/ng.3395>
- [45] Hollenbach J. A., Oksenberg J. R. The Immunogenetics of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Journal of autoimmunity*. 2015. Vol. 64. P. 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
- [46] Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism / B. Serafini, B. Rosicarelli, C. Veroni et al. *Journal of virology*. 2019. Vol. 93, Iss. 24. P. e00980-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00980-19>
- [47] A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1*1501 on risk of multiple sclerosis / D. Xiao, X. Ye, N. Zhang et al. *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 18083. <https://doi.org/10.1038/srep18083>
- [48] Identifying Patient-Specific Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 Genetic Variation and Potential Autoreactive Targets Relevant to Multiple Sclerosis Pathogenesis / M. Tschochner, S. Leary D. Cooper et al. *PLoS one*. 2016. Vol. 11, Iss. 2. P. e0147567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147567>
- [49] Hojati Z. Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. Vol. 958. P. 65-90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47861-6_6
- [50] Celarain N., Tomas-Roig J. Aberrant DNA methylation profile exacerbates inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis patients. *Journal of neuroinflammation*. 2020. Vol. 17, Iss. 1. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1667-1>
- [51] Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*. 2014. Vol. 62, Iss. 11. P. 1816-1830. <https://doi.org/10.1002/glia.22597>
- [52] Guerrero B. L., Scotte N. L. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11. P. 374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00374>
- [53] Proteome-wide analysis of CD8+ T cell responses to EBV reveals differences between primary and persistent infection / C. Forrest, A. D. Hislop, A. B. Rickinson, J. Zuo. *PLoS pathogens*. 2018. Vol. 14, Iss. 9. P. e1007110. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007110>
- [54] B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation / L. Michel, H. Touil, N. Pikor B. et al. *Frontiers in immunology*. 2015. Vol. 6. P. 636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00636>
- [55] Flow Cytometric Analysis of T Cell/Monocyte Ratio in Clinically Isolated Syndrome Identifies Patients at Risk of Rapid Disease Progression / A. Nemecek, H. Zimmermann, J. Rübenthaler et al. *Multiple sclerosis*. 2016. Vol. 22, Iss. 4. P. 483-493. <https://doi.org/10.1177/1352458515593821>
- [56] Labzin L. I., Heneka M. T., Latz E. Innate Immunity and Neurodegeneration. *Annual review of medicine*. 2018. Vol. 69. P. 437-449. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104343>
- [57] Prinz M., Erny D., Hagemeyer N. Ontogeny and Homeostasis of CNS Myeloid Cells. *Nature immunology*. 2017. Vol. 18, Iss. 4. P. 385-392. <https://doi.org/10.1038/ni.3703>
- [58] Microglial Phenotypes and Functions in Multiple Sclerosis / E. O'Loughlin, C. Madore, H. Lassmann, O. Butovsky. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018. Vol. 8, Iss. 2. P. a028993. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028993>
- [59] Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases / C. Baufeld, E. O'Loughlin, N. Calcagno et al. *Journal of neural transmission*. 2018. Vol. 125, Iss. 5. P. 809-826. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1795-7>
- [60] M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination / V. E. Miron, A. Boyd, J. W. Zhao et al. *Nature neuroscience*. 2013. Vol. 16, Iss. 9. P. 1211-1218. <https://doi.org/10.1038/nn.3469>
- [61] Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis / T. Zrzavy, S. Hametner, I. Wimmer et al. *Brain*. 2017. Vol. 140, Iss. 7. P. 1900-1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awx113>
- [62] Regulation of microglial TMEM119 and P2RY12 immunoreactivity in multiple sclerosis white and grey matter lesions is dependent on their inflammatory environment / T. A. van Wageningen, E. Vlaar, G. Kooij et al. *Acta neuropathologica communications*. 2019. Vol. 7, Iss. 1. P. 206. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0850-z>
- [63] Guillot-Sestier M. V., Town T. Let's make microglia great again in neurodegenerative disorders. *Journal of neural transmission*. 2018. Vol. 125, Iss. 5. P. 751-770. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1792-x>
- [64] The Role of Macrophages in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Pathways of Alzheimer's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Multiple Sclerosis: Pathogenetic Cellular Effectors and Potential Therapeutic Targets / S. Mammanna, P. Fagone, E. Cavalli et al. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 3. P. 831. <https://doi.org/10.3390/ijms19030831>
- [65] Roy Sarkar S., Banerjee S. Gut Microbiota in Neurodegenerative Disorders Suparna. *Journal of neuroimmunology*. 2019. Vol. 328. P. 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.004>
- [66] Sherwin E., Dinan T. G., Cryan J. F. Recent Developments in Understanding the Role of the Gut Microbiota in Brain Health and Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018. Vol. 1420, Iss. 1. P. 5-25. <https://doi.org/10.1111/nyas.13416>

- [67] Early T Cell Recognition of B Cells following Epstein-Barr Virus Infection: Identifying Potential Targets for Prophylactic Vaccination / J. M. Brooks, H. M. Long, R. J. Tierney et al. *PLoS pathogens*. 2016. Vol. 12, Iss. 4. P. e1005549. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005549>
- [68] Cohen J. I. Vaccine development for Epstein-Barr Virus. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018. Vol. 1045. P. 477-493. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_22
- ### References
- [1] Macaron, G., & Ontaneda, D. (2019). Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, 7(3), 56. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030056>
- [2] Ontaneda, D., Fox, R. J., & Chataway, J. (2015). Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *The Lancet. Neurology*, 14(2), 208-223. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70264-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70264-9)
- [3] Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P., & Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet. Neurology*, 14(3), 263-273. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
- [4] Soldan, S. S., & Jacobson, S. (2016). Virus-Induced Demyelination: The Case for Virus(es) in Multiple Sclerosis. In: *Neurotropic Viral Infections*. Vol 2. Neurotropic Retroviruses, DNA Viruses, Immunity and Transmission (pp. 175-220). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33189-8_6
- [5] Moreno, M. A., Or-Geva, N., Aftab, B. T., Khanna, R., Croze, E., Steinman, L., & Han, M. H. (2018). Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 5(4), e466. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000466>
- [6] Bar-Or, A., Pender, M. P., Khanna, R., Steinman, L., Hartung, H. P., Maniar, T., Croze, E., Aftab, B. T., Giovannoni, G., & Joshi, M. A. (2020). Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends in molecular medicine*, 26(3), 296-310. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003>
- [7] Hedström, A. K., Huang, J., Michel, A., Butt, J., Brenner, N., Hillert, J., Waterboer, T., Kockum, I., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2020). High Levels of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-1-Specific Antibodies and Infectious Mononucleosis Act Both Independently and Synergistically to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Frontiers in neurology*, 10, 1368. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01368>
- [8] Hecker, M., Fitzner, B., Wendt, M., Lorenz, P., Flechtner, K., Steinbeck, F., Schröder, I., Thiesen, H. J., & Zettl, U. K. (2016). High-Density Peptide Microarray Analysis of IgG Autoantibody Reactivities in Serum and Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients. *Molecular & cellular proteomics*, 15(4), 1360-1380. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.051664>
- [9] Gieß, R. M., Pfuhl, C., Behrens, J. R., Rasche, L., Freitag, E., Khalighy, N., Otto, C., Wuerfel, J., Brandt, A. U., Hofmann, J., Eberspächer, B., Bellmann-Strobl, J., Paul, F., & Ruprecht, K. (2017). Epstein-Barr virus antibodies in serum and DNA load in saliva are not associated with radiological or clinical disease activity in patients with early multiple sclerosis. *PLoS one*, 12(4), e0175279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175279>
- [10] Majerciak, V., Yang, W., Zheng, J., Zhu, J., & Zheng, Z. M. (2019). A Genome-Wide Epstein-Barr Virus Polyadenylation Map and Its Antisense RNA to EBNA. *Journal of virology*, 93(2), e01593-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01593-18>
- [11] Guan, Y., Jakimovskii, D., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2019). The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to *in vivo* imaging. *Neural regeneration research*, 14(3), 373-386. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462>
- [12] Hassani, A., Corboy, J. R., Al-Salam, S., & Khan, G. (2018). Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS one*, 13(2), e0192109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192109>
- [13] Möhl, B. S., Chen, J., Sathiyamoorthy, K., Jardtetzky, T. S., & Longnecker, R. (2016). Structural and Mechanistic Insights into the Tropism of Epstein-Barr Virus. *Molecules and cells*, 39(4), 286-291. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.0066>
- [14] U.S. Department of Health & Human Services. (2018, May 10). *Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. Laboratory Testing*. CDC. <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
- [15] Styczynski, J., Tridello, G., Gil, L., Ljungman, P., Hoek, J., Iacobelli, S., Ward, K. N., Cordonnier, C., Einsele, H., Socie, G., Milpied, N., Veelen, H., Chevallier, P., Yakoub-Agha, I., Maertens, J., Blaise, D., Cornelissen, J., Michallet, M., Daguidau, E., Petersen, E., ... Cesaro, S. (2016). Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology*, 34(19), 2212-2220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2405>
- [16] Kim, W. Y., Montes-Mojarro, I. A., Fend, F., & Quintanilla-Martinez, L. (2019). Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Frontiers in pediatrics*, 7, 71. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00071>
- [17] Mechelli, R., Manzari, C., Policano, C., Annese, A., Picardi, E., Umerton, R., Fornasiero, A., D'Erchia, A. M., Buscarino, M. C., Agliardi, C., Annibaldi, V., Serafini, B., Rosciarelli, B., Romano, S., Angelini, D. F., Ricigliano, V. A., Buttari, F., Battistini, L., Centonze, D., Guerini, F. R., ... Ristori, G. (2015). Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis. *Neurology*, 84(13), 1362-1368. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001420>
- [18] Dunmire, S. K., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2015). Infectious Mononucleosis. *Current topics in microbiology and immunology*, 390(Pt 1), 211-240. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
- [19] Rostgaard, K., Balfour, H. H., Jr, Jarrett, R., Erikstrup, C., Pedersen, O., Ullum, H., Nielsen, L. P., Voldstedlund, M., & Hjalgrim, H. (2019). Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS one*, 14(12), e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- [20] Aslan, N., Watkin, L. B., Gil, A., Mishra, R., Clark, F. G., Welsh, R. M., Ghersi, D., Luzuriaga, K., & Selin, L. K. (2017). Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires. *mBio*, 8(6), e01841-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01841-17>
- [21] Pender, M. P., Csurhes, P. A., Burrows, J. M., & Burrows, S. R. (2017). Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clinical & translational immunology*, 6(1), e126. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.87>
- [22] Otto, C., Hofmann, J., & Ruprecht, K. (2016). Antibody producing B lineage cells invade the central nervous system predominantly at the time of and triggered by acute Epstein-Barr virus infection: A hypothesis on the origin of intrathecal immunoglobulin synthesis in multiple sclerosis. *Medical hypotheses*, 91, 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.025>
- [23] Levin, L. I., Munger, K. L., O'Reilly, E. J., Falk, K. I., & Ascherio, A. (2010). Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 67(6), 824-830. <https://doi.org/10.1002/ana.21978>
- [24] Munger, K. L., Levin, L. I., O'Reilly, E. J., Falk, K. I., & Ascherio, A. (2011). Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Multiple sclerosis*, 17(10), 1185-1193. <https://doi.org/10.1177/1352458511408991>
- [25] Kuhle, J., Disanto, G., Dobson, R., Adutori, R., Bianchi, L., Topping, J., Bestwick, J. P., Meier, U. C., Marta, M., Dalla Costa, G., Runia, T., Evdoshenko, E., Lazareva, N., Thouvenot, E., Iaffaldano, P., Direnzo, V., Khademi, M., Piehl, F., Comabella, M., Sombekke, M., ... Giovannoni, G. (2015). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple sclerosis*, 21(8), 1013-1024. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
- [26] Huss, A. M., Halbgebauer, S., Öckl, P., Trebst, C., Spreer, A., Borisov, N., Harrer, A., Brecht, I., Balint, B., Stich, O., Schlegel, S., Retzlaff, N., Winkelmann, A., Roesler, R., Lauda, F., Yildiz, Ö., Voß, E., Muche, R., Rauer, S., Bergh, F. T., ... Tuman, H. (2016). Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *Journal of neurology*, 263(12), 2499-2504. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8302-1>
- [27] Dobson, R., Kuhle, J., Middeldorp, J., & Giovannoni, G. (2017). Epstein-Barr-negative MS: a true phenomenon?. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 4(2), e318. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000318>
- [28] Schwenkenbecher, P., Wurster, U., Konen, F. F., Gingeles, S., Sühs, K. W., Wattjes, M. P., Stangel, M., & Skripuletz, T. (2019). Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 10, 188. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00188>
- [29] Horakova, D., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Havrdova, E., Qu, J., Tamaño-Blanco, M., Badgett, D., Tyblova, M., Bergsland, N., Hussein, S., Willis, L., Krasensky, J., Vaneckova, M., Seidl, Z., Lelkova, P., Dwyer, M. G., Zhang, M., Yu, H., Duan, X., Kalinick, T., ... Ramanathan, M. (2013). Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multi-center SET study. *PLoS one*, 8(1), e53996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053996>
- [30] Munger, K. L., Fitzgerald, K. C., Freedman, M. S., Hartung, H. P., Miller, D. H., Montalbán, X., Edan, G., Barkhof, F., Suarez, G., Radue, E. W., Sandbrink, R., Kappos, L., Pohl, C., & Ascherio, A. (2015). No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT. *Neurology*, 85(19), 1694-1701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002099>
- [31] Deeba, E., Koptides, D., Gaglia, E., Constantinou, A., Lambrianides, A., Pantzaris, M., Krashias, G., & Christodoulou, C. (2019). Evaluation of Epstein-Barr virus-specific antibodies in Cypriot multiple sclerosis patients. *Molecular immunology*, 105, 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.12.010>
- [32] Sisay, S., Lopez-Lozano, L., Mickunas, M., Quiroga-Fernández, A., Palace, J., Warnes, G., Alvarez-Lafuente, R., Dua, P., & Meier, U. C. (2017). Untreated relapsing remitting multiple sclerosis patients show antibody production against latent Epstein Barr Virus (EBV) antigens mainly in the periphery and innate immune IL-8 responses preferen-

- tially in the CNS. *Journal of neuroimmunology*, 306, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.017>
- [33] Almohmeed, Y. H., Avenell, A., Aucott, L., & Vickers, M. A. (2013). Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS one*, 8(4), e61110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061110>
- [34] Zivadnov, R., Cerza, N., Hagemeyer, J., Carl, E., Badgett, D., Ramasamy, D. P., Weinstock-Guttman, B., & Ramanathan, M. (2016). Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 3(1), e190. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000190>
- [35] Castellazzi, M., Contini, C., Tamborino, C., Fasolo, F., Roversi, G., Seraceni, S., Rizzo, R., Baldi, E., Tola, M. R., Bellini, T., Granieri, E., & Fainardi, E. (2014). Epstein-Barr virus-specific intrathecal oligoclonal IgG production in relapsing-remitting multiple sclerosis is limited to a subset of patients and is composed of low-affinity antibodies. *Journal of neuroinflammation*, 11, 188. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0188-1>
- [36] Ruprecht, K., Wildemann, B., & Jarius, S. (2018). Low intrathecal antibody production despite high seroprevalence of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a review of the literature. *Journal of neurology*, 265(2), 239-252. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8656-z>
- [37] Brändle, S. M., Obermeier, B., Senel, M., Bruder, J., Mentele, R., Khademi, M., Olsson, T., Tuman, H., Kristoferitsch, W., Lottspeich, F., Wekerle, H., Hohlfeld, R., & Dornmair, K. (2016). Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(28), 7864-7869. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522730113>
- [38] Afrasiabi, A., Parnell, G. P., Fewings, N., Schibeci, S. D., Basuki, M. A., Chandramohan, R., Zhou, Y., Taylor, B., Brown, D. A., Swaminathan, S., McKay, F. C., Stewart, G. J., & Booth, D. R. (2019). Evidence from genome wide association studies implicates reduced control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis susceptibility. *Genome medicine*, 11(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0640-z>
- [39] Tengvall, K., Huang, J., Hellström, C., Kammer, P., Biström, M., Ayoglu, B., Lima Bomfim, I., Stridh, P., Butt, J., Brenner, N., Michel, A., Lundberg, K., Padyukov, L., Lundberg, I. E., Svenungsson, E., Ernberg, I., Olafsson, S., Dilthey, A. T., Hillert, J., Alfredsson, L., ... Kockum, I. (2019). Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(34), 16955-16960. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902623116>
- [40] Baranzini, S. E., & Oksenberg, J. R. (2017). The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends in genetics*, 33(12), 960-970. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>
- [41] Kular, L., Liu, Y., Ruhmann, S., Zheleznyakova, G., Marabita, F., Gomez-Cabrero, D., James, T., Ewing, E., Lindén, M., Górnikiewicz, B., Ainehband, S., Stridh, P., Link, J., Andlauer, T., Gasperi, C., Wiendl, H., Zipp, F., Gold, R., Tackenberg, B., Weber, F., ... Jagodic, M. (2018). DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. *Nature communications*, 9(1), 2397. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04732-5>
- [42] Stürmer, K. H., Siembab, I., Schön, G., Stellmann, J. P., Heidari, N., Fehse, B., Heesen, C., Eiermann, T. H., Martin, R., & Binder, T. M. (2019). Is multiple sclerosis progression associated with the HLA-DR15 haplotype? *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*, 5(4), 2055217319894615. <https://doi.org/10.1177/2055217319894615>
- [43] Agostini, S., Mancuso, R., Guerin, F. R., D'Alfonso, S., Agliardi, C., Hernis, A., Zanzottera, M., Barizzone, N., Leone, M. A., Caputo, D., Rovaris, M., & Clerici, M. (2018). HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis. *Journal of translational medicine*, 16(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1450-6>
- [44] Moutsianas, L., Jostins, L., Beecham, A. H., Dilthey, A. T., Xifara, D. K., Ban, M., Shah, T. S., Patsopoulos, N. A., Alfredsson, L., Anderson, C. A., Attfield, K. E., Baranzini, S. E., Barrett, J., Binder, T., Booth, D., Buck, D., Celius, E. G., Cotsapas, C., D'Alfonso, S., Dendrou, C. A., ... McVean, G. (2015). Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nature genetics*, 47(10), 1107-1113. <https://doi.org/10.1038/ng.3395>
- [45] Hollenbach, J. A., & Oksenberg, J. R. (2015). The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
- [46] Serafini, B., Rosicarelli, B., Veroni, C., Mazzola, G. A., & Aloisi, F. (2019). Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. *Journal of virology*, 93(24), e00980-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00980-19>
- [47] Xiao, D., Ye, X., Zhang, N., Ou, M., Guo, C., Zhang, B., Liu, Y., Wang, M., Yang, G., & Jing, C. (2015). A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1*15:01 on risk of multiple sclerosis. *Scientific reports*, 5, 18083. <https://doi.org/10.1038/srep18083>
- [48] Tschochner, M., Leary, S., Cooper, D., Strautins, K., Chopra, A., Clark, H., Choo, L., Dunn, D., James, I., Carroll, W. M., Kermodé, A. G., & Nolan, D. (2016). Identifying Patient-Specific Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 Genetic Variation and Potential Autoreactive Targets Relevant to Multiple Sclerosis Pathogenesis. *PLoS one*, 11(2), e0147567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147567>
- [49] Hojati Z. (2017). Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*, 958, 65-90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47861-6_6
- [50] Celarain, N., & Tomas-Roig, J. (2020). Aberrant DNA methylation profile exacerbates inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis patients. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1667-1>
- [51] Lassmann H. (2014). Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*, 62(11), 1816-1830. <https://doi.org/10.1002/glia.22597>
- [52] Guerrero, B. L., & Sciotte, N. L. (2020). Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe?. *Frontiers in immunology*, 11, 374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00374>
- [53] Forrest, C., Hislop, A. D., Rickinson, A. B., & Zuo, J. (2018). Proteome-wide analysis of CD8+ T cell responses to EBV reveals differences between primary and persistent infection. *PLoS pathogens*, 14(9), e1007110. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007110>
- [54] Michel, L., Touil, H., Pikor, N. B., Gommerman, J. L., Prat, A., & Bar-Or, A. (2015). B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. *Frontiers in immunology*, 6, 636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00636>
- [55] Nemecek, A., Zimmermann, H., Rübenthaler, J., Fleischer, V., Paterka, M., Luessi, F., Müller-Forell, W., Zipp, F., & Siffrin, V. (2016). Flow cytometric analysis of T cell/monocyte ratio in clinically isolated syndrome identifies patients at risk of rapid disease progression. *Multiple sclerosis*, 22(4), 483-493. <https://doi.org/10.1177/1352458515593821>
- [56] Labzin, L. I., Heneka, M. T., & Latz, E. (2018). Innate Immunity and Neurodegeneration. *Annual review of medicine*, 69, 437-449. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104343>
- [57] Prinz, M., Erny, D., & Hagemeyer, N. (2017). Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nature immunology*, 18(4), 385-392. <https://doi.org/10.1038/ni.3703>
- [58] O'Loughlin, E., Madore, C., Lassmann, H., & Butovsky, O. (2018). Microglial Phenotypes and Functions in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(2), a028993. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028993>
- [59] Baufeld, C., O'Loughlin, E., Calcagno, N., Madore, C., & Butovsky, O. (2018). Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases. *Journal of neural transmission*, 125(5), 809-826. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1795-7>
- [60] Miron, V. E., Boyd, A., Zhao, J. W., Yuen, T. J., Ruckh, J. M., Shadrach, J. L., van Wijngaarden, P., Wagers, A. J., Williams, A., Franklin, R., & Ffrench-Constant, C. (2013). M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nature neuroscience*, 16(9), 1211-1218. <https://doi.org/10.1038/nn.3469>
- [61] Zrzavy, T., Hametner, S., Wimmer, I., Butovsky, O., Weiner, H. L., & Lassmann, H. (2017). Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain*, 140(7), 1900-1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awx113>
- [62] van Wageningen, T. A., Vlaar, E., Kooij, G., Jongeneel, C., Geurts, J., & van Dam, A. M. (2019). Regulation of microglial TMEM119 and P2RY12 immunoreactivity in multiple sclerosis white and grey matter lesions is dependent on their inflammatory environment. *Acta neuropathologica communications*, 7(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0850-z>
- [63] Guillot-Sestier, M. V., & Town, T. (2018). Let's make microglia great again in neurodegenerative disorders. *Journal of neural transmission*, 125(5), 751-770. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1792-x>
- [64] Mammana, S., Fagone, P., Cavalli, E., Basile, M. S., Petralia, M. C., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2018). The Role of Macrophages in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Pathways of Alzheimer's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Multiple Sclerosis: Pathogenetic Cellular Effectors and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 831. <https://doi.org/10.3390/ijms19030831>
- [65] Roy Sarkar, S., & Banerjee, S. (2019). Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of neuroimmunology*, 328, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.004>
- [66] Sherwin, E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1420(1), 5-25. <https://doi.org/10.1111/nyas.13416>
- [67] Brooks, J. M., Long, H. M., Tierney, R. J., Shannon-Lowe, C., Leese, A. M., Fitzpatrick, M., Taylor, G. S., & Rickinson, A. B. (2016). Early T Cell Recognition of B Cells following Epstein-Barr Virus Infection: Identifying Potential Targets for Prophylactic Vaccination. *PLoS pathogens*, 12(4), e1005549. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005549>
- [68] Cohen J. I. (2018). Vaccine Development for Epstein-Barr Virus. *Advances in experimental medicine and biology*, 1045, 477-493. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_22

Особливості стаціонарного лікування пацієнтів із хворобами шкіри та інфекціями, що передаються статевим шляхом

В. В. Короленко  *A,B,C,D, Т. С. Грузєва  E,F

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

дермато-
венерологічна
допомога, хвороби
шкіри, ІПСШ,
стаціонарна
допомога,
населення, Україна.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 402-407

*E-mail:
v.korolenko@yahoo.com

Мета роботи – вивчити та проаналізувати використання ліжкового фонду для стаціонарного лікування пацієнтів із дерматозами та інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

Матеріали та методи. Проаналізували показники лікувально-профілактичної допомоги хворим на дерматози та ІПСШ в Україні за 2009–2019 рр. із використанням методів статистичного, бібліосемантичного, системного підходу й аналізу.

Результати. В Україні визначили тенденцію до скорочення забезпеченості дерматовенерологічними ліжками та середньої тривалості перебування хворого на такому ліжку. Протягом 2009–2015 рр. зменшувалася середня кількість днів роботи такого ліжка, після чого відбувалося зростання. Визначили кореляційну залежність між показниками забезпеченості та роботи ліжка, враховуючи захворюваність на ІПСШ і пізній сифіліс. Поряд з тим виявлене зниження рівня захворюваності на ІПСШ і зростання відповідного показника для пізнього сифілісу може свідчити про недостатнє виявлення цих нозологій на ранніх стадіях. Дерматовенерологічні ліжка істотно перевантажені.

Висновки. Чимале скорочення ресурсного забезпечення дерматовенерологічної служби, зокрема закладів, забезпеченості та роботи ліжкового фонду, призвело до інтенсифікації їхнього використання, зниження доступності медичної допомоги. Тенденція до збільшення кількості пізніх, ускладнених форм венеричних захворювань, формування відповідних негативних наслідків для здоров'я населення зумовлюють потребу в удосконаленні дерматовенерологічної служби. Доцільно забезпечити належну підготовку лікарів первинної ланки, зокрема сімейних лікарів, з ведення пацієнтів із банальними неускладненими дерматозами та ІПСШ після консультування дерматовенерологами, оптимізацію координації різних ланок надання медичної допомоги, а також застосування стаціонар-замісних технологій, телемедичного скринінгу й моніторингу.

Key words:

dermato-
venereological care,
skin diseases, STIs,
inpatient care,
population, Ukraine.

Pathologia
2020; 17 (3), 402-407

Features of inpatient treatment of patients with skin diseases and sexually transmitted infections

V. V. Korolenko, T. S. Gruzieva

Aim of the study is to analyze the use of inpatient beds for treatment of patients with dermatoses and sexually transmitted infections (STIs).

Materials and methods. The indicators of treatment and preventive care for patients with dermatoses and STIs in Ukraine for 2009–2019 were analyzed using statistical, bibliosemantic methods, systematic approach and analysis.

Results. In general, in Ukraine there is a tendency to reduce the availability of dermatovenerological beds and the average length of stay of a patient in such beds. During 2009–2015, the average number of working days of such beds decreased, after which it increased. The correlation between the indicators of availability and performance of such beds, taking into account the incidence of STIs and late syphilis, were determined. At the same time, the observed decrease in the incidence of STIs and the increase in late syphilis may indicate insufficient detection of these nosologies in the early stages. Dermatovenerological beds are significantly overloaded.

Conclusions. A significant reduction of the resources of the dermatovenerological service, including institutions, provision and operation of inpatient beds has led to an intensification of their use and a reduction in the availability of medical care. The tendency to increase of late, complicated forms of venereal diseases, formation of the corresponding negative consequences for health of the population cause need for improvement of dermatovenerological service. It is advisable to ensure proper training of primary care physicians, in particular family physicians, in the management of patients with common uncomplicated dermatoses and STIs after consultation with dermatovenerologists, optimization of coordination of various levels of medical care, as well as the use of telemedicine screening and monitoring.

Особенности стационарного лечения пациентов с болезнями кожи и инфекциями, передающимися половым путем

В. В. Короленко, Т. С. Грузева

Цель работы – изучить и проанализировать использование коечного фонда для стационарного лечения пациентов с дерматозами и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП).

Матеріали і методи. Проаналізували показателі лікувально-профілактичної допомоги больним дерматозами і ІППП в Україні за 2009–2019 рр. з використанням методів статистичного, бібліосемантичного, системного підходу і аналізу.

Результати. По Україні визначена тенденція до скорочення забезпеченості дерматовенерологічними койками і середньої тривалості перебування больного на такій койці. Впродовж 2009–2015 рр. зменшувалося середнє число днів роботи такої койки, після чого відзначено його зростання. Визначено кореляційну залежність між показателями забезпеченості і роботи койки з урахуванням захворюваності ІППП і пізнім сифілісом. В той же час виявлене зниження рівня захворюваності ІППП і зростання пізнього сифілісу може свідчити про недостатню діагностику вказаних нозологій на ранніх стадіях. Дерматовенерологічні койки значно перевантажені.

Висновки. Суттєвове скорочення ресурсного забезпечення дерматовенерологічної служби, в т. ч. установ, забезпеченості і роботи койочного фонду, привело до інтенсифікації їх використання і до зниження доступності медичної допомоги. Тенденція до зростання пізніх, ускладнених форм венерических захворювань, формування відповідних негативних наслідків для здоров'я населення обумовлює потребу в удосконаленні дерматовенерологічної служби. Цілеспрямовано забезпечити належну підготовку лікарів первинного ланки, в частині сімейних лікарів, по веденню пацієнтів з банальними неосложненими дерматозами і ІППП після консультування дерматовенерологами, оптимізацію координації різних ланок надання медичної допомоги, а також застосування стаціонарних заміщувальних технологій, телемедичного скринінгу і моніторингу.

Ключові слова: дерматовенерологічна допомога, захворювання шкіри, ІППП, стаціонарна допомога, населення, Україна.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 402-407

Стаціонарна дерматовенерологічна допомога історично є значущою частиною цієї спеціальності, яка у світі нині здебільшого є амбулаторною. Практика країн Східної Європи, особливо пострадянських, помітно відрізняється від практики Західної Європи розгалуженою мережею спеціалізованих стаціонарних закладів охорони здоров'я, до яких належать і заклади дерматовенерологічного профілю [10]. За даними Міністерства охорони здоров'я України, станом на 01.01.2020 рр. наявні 46 шкірно-венерологічних закладів із 2300 стаціонарними ліжками.

Структура стаціонарної дерматовенерологічної допомоги протягом останніх десятиліть зазнала змін. Скорочуються терміни перебування у стаціонарах, за низкою показників виконують амбулаторні втручання та маніпуляції. Прийнятною кінцевою точкою стаціонарного лікування для багатьох пацієнтів змістилася від повного очищення шкіри від елементів висипки до переведення перебігу захворювання у стан, коли ним можливо керувати амбулаторно [15].

Незважаючи на зростання рівня ефективності та доступності амбулаторної допомоги, стаціонарна допомога залишається важливою. Пацієнтам, які страждають на захворювання шкіри з великими площами уражень, системними проявами та ускладненнями, мають інвалідність, часом важко впоратися з амбулаторним режимом лікування. Місцеве лікування шкірних захворювань може бути трудомістким, складним і кропітким. Так, може знадобитися стаціонарна допомога літнім людям, щоб забезпечити швидше одужання.

В Україні відбувається трансформація системи охорони здоров'я за британською моделлю [3]. Зважаючи на це, заслуговує на увагу досвід країн, де ця модель уже функціонує, щодо роботи стаціонарного сегмента надання дерматовенерологічної допомоги.

Колектив британських авторів [9] здійснив метааналіз досвіду щодо розмежування амбулаторної та стаціонарної дерматовенерологічної допомоги у Великій Британії. Вони визначили перелік нозологій, які потребують стаціонарної допомоги, а також навели низку медико-соціальних показників до госпіталізації в

дерматовенерології. Відповідний досвід дерматологів США, де модель надання дерматологічної допомоги аналогічна британській [2], узагальнили M. Rosenbach et al. [14]. Стаціонарне лікування захворювань шкіри (за умови відповідних показників) ефективно та поліпшує якість життя [12, 14].

Широке впровадження нових поколінь антибіотиків і синтетичних антимікробних засобів, включаючи препарати пролонгованої дії, дають можливість скоротити потребу у стаціонарній допомозі пацієнтам з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зокрема з недостатнім комплаєнсом. Потреба в такій допомозі донині актуальна [13].

Важлива проблема – раціональне використання ресурсу дерматовенерологічних стаціонарних закладів в Україні. На думку українських авторів, загальна кількість стаціонарів істотно перевищує аналогічний показник у країнах Європи [6, 11]. Це спричинює нераціональне використання ресурсів і призводить до низької якості надання медичної допомоги. Чинна «Методика щодо забезпечення стаціонарними лікарнями ліжками в розрахунок на 10 тисяч населення» [7] не передбачає розрахунок розподілу ліжок за профілем. Отже, актуальним є дослідження особливостей ресурсного забезпечення та обсягів діяльності дерматовенерологічної служби України.

Мета роботи

Вивчити та проаналізувати використання ліжкового фонду закладів охорони здоров'я сфери управління Міністерства охорони здоров'я України для стаціонарного лікування пацієнтів із хворобами шкіри та інфекціями, що передаються статевим шляхом.

Матеріали і методи дослідження

Використали методи: статистичний [1] – аналіз даних статистичних довідників ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» «Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венерическими захворюваннями в

Україні» (дані за звітами закладів охорони здоров'я, які надають дерматовенерологічну допомогу населенню України, форми № 9 та 47) за 2009–2019 рр.; бібліо-семантичний; системного підходу й аналізу.

Статистичне опрацювання матеріалів дослідження виконали, використовуючи методи біостатистичного аналізу, що реалізовані у пакетах програм Microsoft Excel 2016 і BioStat, AnalystSoft Inc. Версія 7.3 (безкоштовна відкрита версія). Аналіз зв'язку виконали шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати

Відповідно до мети вивчили рівень забезпечення населення України спеціалізованими стаціонарними ліжками дерматовенерологічного профілю та показники їхньої роботи у 2009–2019 рр. за статистичною формою 47. Результати, що отримали, наведені на рис. 1 і 2. Починаючи з 2014 р., дані аналізували, не враховуючи АР Крим, м. Севастополь та окремі райони Донецької та Луганської областей (ОРДЛО).

За даними, що наведені, у 2009 р. в Україні функціонували 5910 спеціалізованих дерматовенерологічних ліжок, рівень забезпечення ними становив 1,29 ліжка на 10 тисяч населення з коливанням у регіонах від 0,61 (Вінницька та Рівненська області) до 2,84 (Луганська область). Різниця рівня забезпечення між регіонами у 2009 р. становила 2,23, тобто 4,66 раза. За період до 2019 р. включно в Україні спостерігали тенденцію до скорочення забезпечення ліжками дерматовенерологічного профілю від 1,29 до 0,55, тобто на 57,3 %. Подібна динаміка визначена в усіх регіонах. У 2019 р. цей показник коливався від 0,21 (підконтрольна частина Донецької області) до 1,42 (Чернігівська область), різниця між областями становила 1,21, тобто 6,76 раза; щодо 2009 р. вона зменшилася на 45,7 %.

Аналізуючи стан використання дерматовенерологічного ліжкового профілю, встановили: у 2009 р. у середньому в Україні спеціалізоване дерматовенерологічне ліжко працювало 318,32 доби з коливаннями в регіонах від 241,52 (Чернівецька область) до 377,91 (АР Крим), що свідчить про переваженість стаціонара. Різниця становила 136,39 доби, тобто 1,56 раза. Протягом 2009–2016 рр. спостерігали поступове зменшення цього показника до 309,39 доби, після цього він збільшився, у 2019 р. становив 320,44 доби з коливаннями від 228,06 доби (Херсонська область) до 426,43 доби (Волинська область), що підтверджує суттєву переваженість стаціонара. Різниця між областями становила 198,37 доби, тобто 1,87 раза – порівняно 2009 р. зросла на 45,4 %.

Середня тривалість перебування хворого на дерматовенерологічному ліжку у 2009 р. в Україні становила 16,44 дня. Коливання цього показника в регіонах – від 11,03 дня (Сумська область) до 22,24 (АР Крим). Різниця становила 11,21 дня, тобто 2,02 раза. Протягом 2009–2019 рр. спостерігали тенденцію до зменшення цього показника до 15,16 дня по Україні з коливаннями від 10,46 дня (Херсонська область) до 20,48 дня (Запорізька область). Різниця між областями становила 10,02 дня, тобто 1,96 раза – порівняно з 2009 р. зменшилася на 10,6 %.

Відповідно до чинного законодавства, соціально небезпечними захворюваннями є туберкульоз, психічні, венеричні захворювання, СНІД, лепра (проказа), хронічний алкоголізм, наркоманія [5]; як соціально небезпечні інфекційні хвороби визначили туберкульоз, СНІД, проказу, інфекційні хвороби, що передаються статевим шляхом [8]. Отже, переважна більшість нозологічних одиниць із цього переліку – в полі компетенції дерматовенерологічної служби. Враховуючи це, як показники ефективності стаціонарної дерматовенерологічної допомоги можуть бути використані дані щодо захворюваності на ІПСШ. Вивчили показники захворюваності на ІПСШ та окремо на пізній сифіліс у 2009–2019 рр. відповідно до статистичної форми 9. Їхня динаміка загалом в Україні наведена на рис. 3. Поява випадків пізнього сифілісу (код А52 за Міжнародною класифікацією хвороб), який є занедбаною, ускладненою стадією перебігу сифілітичного процесу [4], – індикатор недостатньої лікувально-профілактичної роботи на етапі виявлення.

Зважаючи на це, виконали кореляційний аналіз показників забезпеченості ліжками та використання ліжкового фонду шляхом обчислення лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Сильна пряма кореляція визначена між забезпеченістю дерматовенерологічними ліжками та середньою тривалістю перебування хворого на дерматовенерологічному ліжку ($r = 0,896$, $p < 0,05$); між забезпеченістю дерматовенерологічними ліжками та захворюваністю на ІПСШ ($r = 0,973$, $p < 0,05$); між середньою кількістю днів роботи дерматовенерологічного ліжка та захворюваністю на ІПСШ ($r = 0,860$, $p < 0,05$). Помірну пряму кореляцію виявили між забезпеченістю дерматовенерологічними ліжками та захворюваністю на пізній сифіліс ($r = 0,617$, $p < 0,05$); між середньою кількістю днів роботи дерматовенерологічного ліжка та захворюваністю на пізній сифіліс ($r = 0,561$, $p < 0,05$). Помірна зворотна кореляційна залежність встановлена між забезпеченістю дерматовенерологічними ліжками та середньою кількістю днів роботи дерматовенерологічного ліжка ($r = -0,367$, $p < 0,05$).

Обговорення

Результати підтверджують тенденцію до скорочення забезпеченості дерматовенерологічними ліжками та відповідні зміни показників роботи такого ліжка протягом 2009–2019 рр. Збільшення середньої кількості днів роботи дерматовенерологічного ліжка протягом 2016–2019 рр. разом з одночасним зменшенням середньої тривалості перебування на ньому свідчить про істотну переваженість цих ліжок. На нашу думку, це зумовлено недостатньою координацією між різними рівнями медичної допомоги дерматовенерологічним хворим, слабким упровадженням дистанційного скринінгу та моніторингу на засадах телемедицини, мобільної медицини.

Кореляційні зв'язки між показниками роботи дерматовенерологічного ліжка та даними щодо захворюваності на ІПСШ і пізній сифіліс, які визначили, можуть свідчити про недостатнє виявлення

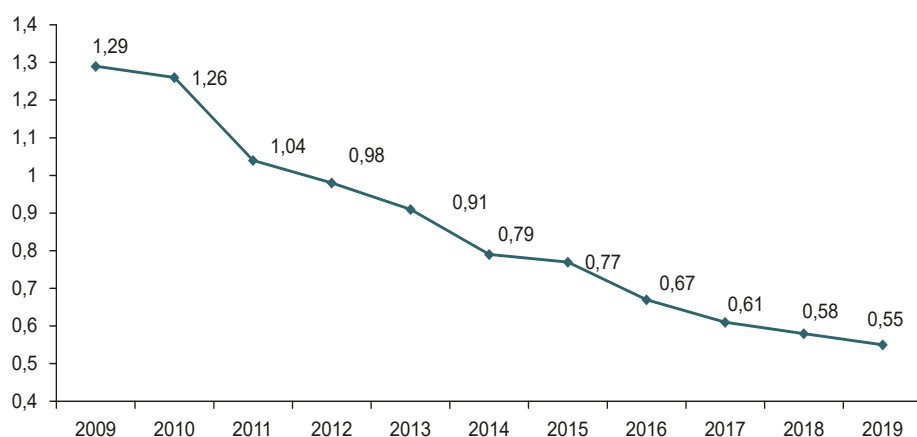


Рис. 1. Забезпеченість дерматовенерологічними ліжками на 10 тисяч населення України у 2009–2019 рр.



Рис. 2. Показники роботи дерматовенерологічних ліжок в Україні у 2009–2019 рр.

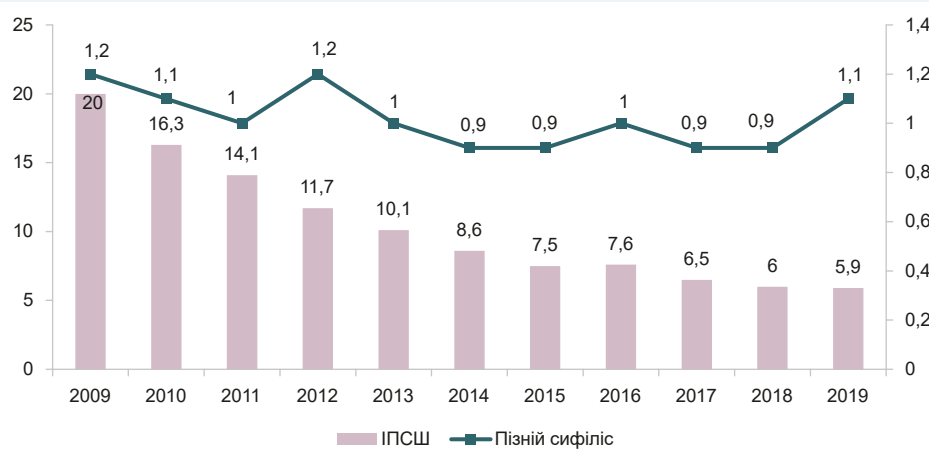


Рис. 3. Захворюваність на ІПСШ і пізній сифіліс на 100 тисяч населення України у 2009–2019 рр.

цих захворювань на ранніх стадіях, а також про недостатню якість лікування виявлених хворих на ранніх стадіях в амбулаторних умовах, що, своєю чергою, спричиняє перехід захворювання на сифіліс у третинний, пізній.

Результати показують необхідність збереження стаціонарних ліжок для дерматовенерологічних

хворих із відповідними показаннями до госпіталізації [9] з одночасним розширенням профілактики виникнення хвороб шкіри та ІПСШ, починаючи з раннього виявлення лікарями загальної практики. Необхідну кількість дерматовенерологічних ліжок у кожному закладі доцільно розгортати, враховуючи показники роботи такого ліжка, особливості медичної логістики в

регіоні [6], а також показники захворюваності на ІПСШ і пізній сифіліс.

Результати дослідження показують, що під час оптимізації ліжкового фонду необхідно враховувати також наявність у відповідному регіоні стаціонар-замісних технологій.

Висновки

1. Суттєве скорочення ресурсного забезпечення дерматовенерологічної служби, зокрема закладів, забезпеченості та роботи ліжкового фонду, призвело до інтенсифікації їхнього використання та зниження доступності медичної допомоги.

2. Тенденція до зростання пізніх, ускладнених форм венерологічних захворювань, формування відповідних негативних наслідків для здоров'я населення зумовлюють потребу в удосконаленні дерматовенерологічної служби.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно забезпечити належну підготовку лікарів первинної ланки, зокрема сімейних лікарів, щодо ведення пацієнтів із банальними неускладненими дерматозами після консультування дерматовенерологами, оптимізацію координації різних ланок надання медичної допомоги, а також запровадження стаціонар-замісних технологій, телемедичного скринінгу та моніторингу.

Фінансування

Дослідження виконали в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Медико-соціальне обґрунтування оптимізації організації медичної допомоги в умовах розвитку системи громадського здоров'я», № держреєстрації 0120U100807.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2020

Відомості про авторів:

Короленко В. В., канд. мед. наук, здобувач каф. соціальної медицини і громадського здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-9735-0896](https://orcid.org/0000-0002-9735-0896)

Грузева Т. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. соціальної медицини і громадського здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-9254-7561](https://orcid.org/0000-0001-9254-7561)

Information about authors:

Korolenko V. V., MD, PhD, Candidate of the Department of Social Medicine and Public Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Gruzieva T. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Social Medicine and Public Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Короленко В. В., канд. мед. наук, соискатель каф. социальной медицины и общественного здоровья, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Грузева Т. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. социальной медицины и общественного здоровья, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев : Мединформ, 2017. 578 с.
- [2] Короленко В. В., Юрочко Т. П. Кадрова політика у сфері охорони здоров'я України в контексті європейської інтеграції. Київ : KIM, 2018. 96 с.
- [3] Костюк В. С. Реформування охорони здоров'я в Україні в умовах європейської орієнтації. *Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія : Економіка і менеджмент*. 2017. Вип. 24(2). С. 39-43.
- [4] Дерматологія і венерологія : підручник / В. І. Степаненко, А. І. Чоботарь, С. М. Бондарь та ін. Київ : Медицина, 2015. 335 с.
- [5] Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>
- [6] Парій В. Д., Гришук С. М., Борис В. М. Визначення показників для проведення оптимізації ліжкового фонду закладів охорони здоров'я госпітального округу. *ScienceRise. Medical science*. 2015. № 10(3). С. 97-100. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.51925>
- [7] Про затвердження Методики щодо забезпечення стаціонарними лікарняними ліжками у розрахунку на 10 тис. населення : наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 51. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0269-16#Text>
- [8] Про захист населення від інфекційних хвороб : Закон України від 06.04.2000 № 1645-III. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1645-14#Text>
- [9] Finlay A. Y., Anstey A. V. Dermatology inpatient care in the U.K.: rarely possible, hard to defend but occasionally essential. *The British journal of dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 3. P. 440-442. <https://doi.org/10.1111/bjd.17501>
- [10] Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle. OECD Publishing, 2018. 216 p. URL : https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en
- [11] Lekhan V. N., Volchek V. V. Influence of care quality on the consumption of health resource. *Management in health*. 2015. Vol. 19, Iss. 3. P. 9-12.
- [12] Liliushvili S., Kitushvili T. Dermatology Life Quality Index and disease coping strategies in psoriasis patients. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2019. Vol. 36, Iss. 4. P. 419-424. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.75810>
- [13] Newman J., Ziemer R. Inpatient Beds for Patients With Syphilis-Hospital Innovation 1919. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*. 2019. Vol. 3, Iss. 4. P. 483-484. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.10.001>
- [14] Inpatient Dermatology / eds. : M. Rosenbach, K. A. Wanat, R. G. Micheletti, L. A. Taylor. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature, 2018. 415p.
- [15] Strowd L. C. Inpatient dermatology: a paradigm shift in the management of skin disease in the hospital. *British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 5. P. 966-967. <https://doi.org/10.1111/bjd.17778>

References

- [1] Antomonov, M Yu. (2017). *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh* [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kiev: Medinform. [in Russian].
- [2] Korolenko, V. V., & Yurochko, T. P. (2018). *Kadrova polityka u sferi okhorony zdorovia Ukrainy v konteksti yevropeiskoi intehtatsii* [Personnel policy in the field of health care in Ukraine in the context of European integration]. Kyiv: KIM. [in Ukrainian].
- [3] Kostyuk, V. C. (2017). Reformuvannya okhorony zdorovia v Ukraini v umovakh yevropeiskoi orientatsii [Reform of the public health in the face of European orientation]. *Naukovyi visnyk Mizhnarodnoho humanitarnoho universytetu. Seriya : Ekonomika i menezhment*, 24(2), 39-43. [in Ukrainian].
- [4] Stepanenko, V. I., Chobotar, A. I., Bondar, S. M. Koliadenko, K. V., Krasnoslobodtseva, O. N., Chobotar, L. V., & Sydorenko, P. I. (2015). *Dermatolohiia i venerolohiia* [Dermatology and venereology]. Medytsyna. [in Ukrainian].
- [5] Verkhovna Rada of Ukraine. (1992, November 19). *Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia* : zakon Ukrainy 19.11.1992 № 2801-XII [Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care (No. 2801-XII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12?lang=en>
- [6] Parii, V. D., Hryshchuk, S. M., & Borys, V. M. (2015). Vyznachennia pokaznykiv dlia provedennia optymizatsii lizhkovoho fondu zakladiv okhorony zdorovia hospitalnoho okruhu [The definition of indices for bed stock optimization in medical institutions of hospital district]. *Scien-*

- ceRise. *Medical science*, 10(3), 97-100. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.51925>
- [7] Ministry of Health of Ukraine. (2016, February 1). *Pro zatverdzhennia Metodyky shchodo zabezpechennia statsionarnymy likarnianymy lizhkamy u rozrakhunku na 10 tys. naseleennia* : nakaz MOZ Ukrainy 01.02.2016 No. 51 [On approval of the Methodology for the provision of inpatient hospital beds per 10 thousand population (No. 51)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0269-16#Text>
- [8] Verkhovna Rada of Ukraine. (2000, April 6). *Pro zakhyst naseleennia vid infektsiynykh khvorob*: Zakon Ukrainy 06.04.2020 No.1645-III [On Protection of Population against Infectious Diseases (No.1645-III)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1645-14#Text>
- [9] Finlay, A. Y., & Anstey, A. V. (2019). Dermatology inpatient care in the U.K.: rarely possible, hard to defend but occasionally essential. *The British journal of dermatology*, 180(3), 440-442. <https://doi.org/10.1111/bjd.17501>
- [10] Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle. OECD Publishing, 2018. 216 p. https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en
- [11] Lekhan, V. N., & Volchek, V. V. (2015). Influence of care quality on the consumption of health resource. *Management in health*, 19(3), 9-12.
- [12] Liliashvili, S., & Kituashvili, T. (2019). Dermatology Life Quality Index and disease coping strategies in psoriasis patients. *Postepy dermatologii i alergologii*, 36(4), 419-424. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.75810>
- [13] Newman, J., & Ziemer, R. (2019). Inpatient Beds for Patients With Syphilis-Hospital Innovation 1919. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 3(4), 483-484. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.10.001>
- [14] Rosenbach, M., Wanat, K. A., Micheletti, R. G., & Taylor, L. A. (Eds.). (2018). *Inpatient Dermatology*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature.
- [15] Strowd, L. C., & Society of Dermatology Hospitalists (2019). Inpatient dermatology: a paradigm shift in the management of skin disease in the hospital. *The British journal of dermatology*, 180(5), 966-967. <https://doi.org/10.1111/bjd.17778>

Лімфоїдна тканина слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті (огляд літератури)

Ю. І. Попович^{1,А-F}, О. А. Григор'єва^{2,Е-F}, М. Л. Таврог^{2,В-Е}, О. Р. Іванців^{1,А-Е},
Н. Р. Попович^{3,А-F}

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна,

³Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
червоподібний
відросток, гострий
апендицит,
лімфоїдні вузлики.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 408-415

*E-mail:
olga_ivantsiv@ukr.net

Мета роботи – проаналізувати відомості фахової літератури про особливості перебудови лімфоїдної тканини слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті.

Матеріали та методи. Вивчили й узагальнили відомості фахової вітчизняної та іноземної літератури, результати метааналізів і рандомізованих досліджень.

Результати. Описали причинові фактори та схарактеризували основні теорії патогенезу гострого апендициту, клінічні варіанти захворювання. Установили, що імунокomпетентна тканина червоподібного відростка відіграє важливу роль у розвитку апендициту. У разі простого та поверхневого апендициту визначають посилення проліферативних процесів та активізацію імуногенезу. У разі розвитку деструктивних форм апендициту (флегмонозний, гангренозний) у лімфатичних вузлах спостерігають пригнічення імунопоезу, проліферації лімфоцитів, процесів імуногенезу та макрофагальної реакції, а також збільшення загальної щільності клітинного вмісту внаслідок зростання кількості нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів, збільшується питома вага морфологічно змінених клітин.

Висновки. Наведені дані показують роль імунного апарату червоподібного відростка в патогенезі апендициту, підтверджують доцільність алергічної теорії його розвитку. Це може бути підставою для пошуку нових методів діагностики захворювання, а також актуалізує дискусію про можливість його консервативного лікування.

Key words:
vermiform appendix,
acute appendicitis,
lymph nodules.

Pathologia
2020; 17 (3), 408-415

Mucosa-associated lymphatic tissue of the vermiform appendix in appendicitis

Yu. I. Popovych, O. A. Hryhorieva, M. L. Tavroh, O. R. Ivantsiv, N. R. Popovych

Aim. To analyze the literature on the features of the restructuring of mucosa-associated lymphatic tissue of the vermiform appendix in appendicitis.

Materials and methods. Study and synthesis of original and foreign literature, results of meta-analyses and randomized studies.

Results. The causative factors and characteristics of pathogenesis of acute appendicitis, basic clinical factors of disease are described. It has been established, that the immunocompetent tissue of the vermiform appendix plays a significant role in appendicitis. In simple and superficial appendicitis the increase of proliferative processes and activation of immunogenesis are noted. In destructive appendicitis (phlegmonous and gangrenous) the inhibition of immunopoiesis and the proliferation of lymphocytes, as well as processes of immunogenesis and macrophage reaction in the lymph nodules are revealed. The increase in the cellular density by means of neutrophilic and eosinophilic leukocytes and the increase of the specific weight of morphologically changed cells are observed.

Conclusions. These data establish the role of the immune apparatus of vermiform appendix in the pathogenesis of appendicitis. The data confirm the validity of the allergic theory of its development, which can serve as a basis for searching new methods of diagnosis of the disease and makes actual the discussion on the conservative treatment.

Ключевые слова:
червеобразный
отросток, острый
апендицит, лим-
фоидные узелки.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 408-415

Лимфатическая ткань слизистой оболочки червеобразного отростка при аппендиците (обзор литературы)

Ю. И. Попович, О. А. Григорьева, М. Л. Таврог, О. Р. Иванцев, Н. Р. Попович

Цель работы – проанализировать данные научной литературы об особенностях перестройки лимфатической ткани слизистой оболочки червеобразного отростка при аппендиците.

Материалы и методы. Изучение и обобщение данных отечественной и зарубежной специализированной литературы, результатов метаанализов и рандомизированных исследований.

Результаты. Представлены причинные факторы и проведена характеристика основных теорий патогенеза острого аппендицита, основные клинические варианты заболевания. Установлено, что иммунокомпетентная ткань червеобразного отростка играет существенную роль в развитии аппендицита. При простом и поверхностном аппендиците

отмечают усиление пролиферативных процессов и активизацию иммуногенеза. При деструктивных формах аппендицита (флегмонозном и гангренозном) в лимфатических узелках наблюдают угнетение иммунопоэза, пролиферации лимфоцитов, процессов иммуногенеза и макрофагальной реакции, а также отмечен рост общей плотности клеточного содержимого за счет нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, увеличивается удельный вес морфологически измененных клеток.

Выводы. Представленные данные описывают роль иммунного аппарата червеобразного отростка в патогенезе аппендицита, подтверждают правомерность аллергической теории его развития. Это может быть основанием для поиска новых методов диагностики заболевания, актуализирует дискуссию о возможности его консервативного лечения.

Гострий апендицит (ГАп) – найбільш вивчена, найчастіше діагностована патологія та найгостріше дискутована проблема у світовій хірургічній практиці. Актуальність її вивчення полягає в пошуках найефективнішого, найменш травматичного способу лікування доволі великої кількості людей, здебільшого молодого віку, включаючи дітей, на підставі якнайповнішого врахування причин виникнення апендициту (Ап).

За результатами сучасних наукових досліджень [1–10], червоподібний відросток (ЧВ), або апендикс – одна з провідних ланок місцевої імунної системи шлунково-кишкового тракту, і будь-яке надпорогове подразнення його слизової оболонки може викликати гіперреакцію.

Мета роботи

Проаналізувати відомості фахової літератури про особливості перебудови лімфоїдної тканини слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті.

Розробили клінічну та патологоанатомічну класифікації апендициту, різні шифри для варіантів цієї патології наведені в Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду. Одна з найпоширеніших у клінічній практиці – класифікація, запропонована В. І. Колесовим (1972 р.), за нею розрізняють гострий простий, деструктивний (флегмонозний, гангренозний, перфоративний) апендицит, а також ускладнення гострого апендициту (перитоніт, апендикулярний інфільтрат та абсцес, пілефлебіт, сепсис). Апендикулярна колька у класифікації В. І. Колесова визначена як окрема нозологічна форма, є зміною функції червоподібного відростка з наявністю клінічних ознак апендициту без морфологічних змін структури самого апендикса. У патологоанатомічній класифікації, що запропонована А. І. Абрикосовим (1957 р.), розрізняють катаральний (поверхневий) апендицит, первинний афект, флегмонозний апендицит (простий, флегмонозно-виразковий, апостематозний апендицит), а також гангренозний апендицит (без перфорації, з перфорацією) [11–20].

Теорії патогенезу апендициту

Відомі нині теорії патогенезу Ап: механічна (застійна, замкнута порожнина, спазм баугіневої перетинки, глістяної інвазії тощо), нервово-рефлекторна, нервово-судинна, кортиковісцеральна, гематогенна, інфекційна, алергічна [7,9,11–18]. Усі вони містять раціональне зерно та заслуговують на увагу дослідників, але завдяки швидкому розвитку імунології з'являється безліч підтверджень ролі імунної системи та лімфоїдного апарату ЧВ у патогенезі ГАп. Беззаперечною є алергічна теорія, основним компонентом якої є набряк слизової оболонки Ап [1,4–6,9,11,16–20]. Наведені

теорії інтерпретують процеси, що розвиваються у ЧВ та ініціюють запальний процес, а також передбачають участь лімфоїдного апарату ЧВ у розвитку Ап.

Згідно з механічною теорією, в розвитку ГАп важливу роль відіграють обтураційні фактори, які перекривають просвіт відростка з утворенням замкнутої порожнини, заповненої перетравленими масами, що перешкоджають відтоку його вмісту, пошкоджують слизову оболонку (СО) та викликають вогнищеве запалення, а інколи й некроз стінки ЧВ з її наступною перфорацією. У 60 % хворих причиною такого стану є гіперплазія скупчених лімфоїдних вузликів (ЛВ) ЧВ, що зумовлена різними запальними процесами та інфекційними хворобами з боку інших органів і в 10–25 % випадків може бути причиною неправильної діагностики захворювань і невиправданої апендектомії [7,14–16,19–26]. В інфекційній теорії вирішальне значення має не власне наявність мікроорганізмів у просвіті ЧВ, а стан неспецифічної антимікробної резистентності та реактивності організму [9]. За нервово-рефлекторною теорією, причиною ГАп є порушення трофіки стінки ЧВ унаслідок патологічних рефлекторних впливів, що зумовлені розладами нервового апарату. Розлади трофіки знижують резистентність відростка щодо мікрофлори, що наявна в його просвіті, зумовлюючи розвиток запалення [1,2,10,24].

Сутність алергічної теорії патогенезу Ап уперше викладена відомим патологом І. В. Давидовським (1959 р.) [9,10,21,24,35–38], який вважав Ап автоінфекцією сенсibilізованого організму в результаті «прориву імунітету». Протягом розвитку імунології ця теорія збагатилася численними розробками. Запальний процес починається в СО ЧВ, де відбувається формування вогнища запалення під впливом антигена (вірусного, бактеріального), який запускає імунну відповідь і міграцію клітин із судинного русла в СО апендикса [5,6,8–11,14]. Утім не всі антигени проникають через СО та викликають сенсibilізацію організму, оскільки високий вміст ІgА у стінці ЧВ нейтралізує їхню дію [5,6,25]. Антигени можуть потрапляти в організм у випадку порушення механізмів їхнього зв'язування та виведення внаслідок підвищеного надходження. Причинними факторами є застій, надмірне споживання білкової їжі, порушення травлення за наявності хронічного гастриту, ентероколіту, алкогольна інтоксикація, генетично детермінована недостатність місцевої імунної реакції. Підтвердження цього можна вважати високий вміст лейкоцитарних антигенів HLA-B8, HLA-B15 у хворих із запаленням ЧВ [2,7,9].

Антигенна стимуляція може викликати продукцію цитокінів лімфоїдними клітинами СО. На поверхні ендотеліальних клітин, макрофагів (МФ) і В-лімфоцитів

(Лф) під впливом цитокінів збільшується концентрація HLA (human leukocyte antigen) II класу, що зумовлює презентацію антигенів у кишківнику, стимулює продукцію прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 (ІЛ), хемокіну ІЛ-8 тощо [5,6,30–33]. При апендициті у плазмі крові істотно збільшується вміст цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, незначно – ІЛ-8 [30–33]. Як показали експерименти на кроликах, підвищений вміст ІЛ-6 у крові може бути важливим маркером для ранньої діагностики ГАп [29,33], що часто спостерігають за наявності аутоімунних та atopічних захворювань [8,30]. Гранулярні лейкоцити (Лц) і моноцити крові під дією хемоатрактантів (ІЛ-8 і лейкотрієна В-4) мігрують у СО ЧВ, де відбувається виділення активних радикалів кисню та інших високоактивних речовин, які руйнують плазмолему ендотеліоцитів і міжклітинну речовину, спричиняючи запалення [5,7,14,26,28]. Можливими біомаркерами ГАп у дітей, крім інших показників, можуть бути підвищені рівні цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, МІР-12 та ІР-10, останній – інтерферон-гамма-індукований білок, що спрямовує до вогнища запалення лімфоцити та лейкоцити з крові, що циркулює [28,31,33].

Клінічний перебіг, морфологічні зміни з боку імунокомпетентної тканини відростка, імуногістохімічні дані та імуноалергічні показники дають підстави вважати Ап місцевою реакцією гіперчутливості негайного (ГНТ) або сповільненого типу (ГСТ) [5,11,32,35]. Залежно від ступеня сенсibiliзації та величини пускової дози антигена алергічна реакція може мати перебіг з ексудативними, альтеративними чи проліферативними змінами [9,27,33,34]. З погляду алергічної теорії розвиток Ап розглядають в окремих формах і заперечують, що це єдиний процес у різних стадіях [3,8,16,19]. Унаслідок переважання певного виду алергічної реакції, міжклітинних взаємодій, а також типу нервової системи в конкретного хворого може розвинути певна форма Ап [6,11].

Прихильники алергічної теорії по-різному оцінюють характер місцевого ураження тканин. Так, сформулювали 4 механізми розвитку реакції гіперчутливості: перший – псевдоалергічна, або параалергічна реакція Санарелі–Здродовського–Шварцмана; другий – специфічна гіперчутливість негайного типу, або алергічна реакція Артюса (III типу); третій – аутоалергічна реакція; четвертий – поєднання гіперчутливості негайного типу з гіперчутливістю сповільненого типу (IV тип алергічної реакції) [5,11,27,34].

Підтвердження ролі імунного апарату в розвитку Ап – численні спостереження за структурною перебудовою місцевої імунокомпетентної тканини ЧВ людей та експериментальних тварин [1,2,5,8,10,32]. Вона представлена ЛВ ЧВ, що належать до лімфоїдної тканини, асоційованої з кишками (gut associated lymphoid tissue, GALT), котрі розміщені у власній пластинці слизової оболонки (ВПСО) і підслизовій основі (ПО). Цей потужний лімфоїдний апарат безперервно виділяє у кровоносне русло велику кількість Лф [5,11,24,34,35]. Він найкраще розвинений у людей молодого віку, а після 30 років його питома вага поступово зменшується до повного зникнення в похилому віці. Тому імунологічні аспекти розвитку ГАп відрізняються в дітей та осіб похилого віку.

Патоморфологічні та імунологічні зміни лімфатичних вузлів, слизової оболонки червоподібного відростка при різних клінічних формах апендициту

Особливості змін при гострому простому апендициті. У низці робіт [21,24] показано, що збільшення кількості та розмірів ЛВ ЧВ із запальними змінами чи без них – ознака гострого простого Ап. Інші вчені гіперплазію ЛВ вважають гіперреакцією імунокомпетентного органа на антигенну стимуляцію СО шлунково-кишкового тракту або імунним синдромом інших захворювань органів травлення [5,6,21,22,36,37] і не вважають діагностичною ознакою ГАп. Поряд із гіперплазією ЛВ ЧВ у разі розвитку ГАп визначають збільшення кількості та величини гермінативних центрів (ГЦ) [9,24]. Ці зміни з боку ГЦ – ознака підвищення імунологічної активності органа. Так, при запальних процесах вони настільки можуть збільшуватися в розмірах, що займають більшу частину ЛВ. Це відбувається внаслідок зростання активності проліферативного процесу [9,24,32]. Збільшується кількість Лф, зростає активність їхньої міграції в лімфатичні шляхи та тканини, де вони, виконавши свою роль, зазнають дистрофії та гинуть. У ГЦ при простому Ап різко збільшується кількість мітозів і великих Лф, лімфобластів (Лб), плазмобластів (Пб) та плазмоцитів (Пц). У Лб, Пб і Пц з'являється чимала кількість рибонуклеопроतेїнів, що свідчить про посилення процесу синтезу білків, активацію антитіл, а отже про захисну перебудову органа [9,14,26,29]. Однак, незважаючи на посилення процесів імуногенезу, у хворих на ГА визначають вторинний дефіцит Т-Лф [9,11].

При простому Ап у ЛВ змін зазнають також МФ – збільшується їхня кількість та активність [24,25]. Ядра цих клітин зростають за розміром, набувають неправильної форми, іноді в них з'являється зернистий розпад. Із посиленням фагоцитарної активності МФ швидко збагачуються полісахаридами.

Крім змін, що відбуваються у ЛВ при простому Ап, відбувається перебудова лімфоїдних клітин ВПСО та ПО. Виявили істотне збільшення загальної щільності клітинного вмісту (ЗЩКВ) [9,11,32,38], що зумовлено зростанням кількості Лф. Унаслідок збільшення кількості Лф у ВПСО та в ПО межі ЛВ стають нечіткими.

Виявили, що кількість Пц зростає та залежить від часу, який минув від початку захворювання [17,24]. Упродовж перших 6 годин збільшується кількість незрілих Пз, після 24 годин – зрілих Пц, кількість яких починає істотно переважати над незрілими і досягає найбільших значень до 48 годин розвитку запального процесу. Очевидно, збільшення кількості плазматичних клітин пов'язане з мобілізацією захисних механізмів у ЧВ і прямо пропорційно залежить від інтенсивності антигенного навантаження. Частіше спостерігають підвищення вмісту ІgG, ІgD і ІgE, зниження ІgA, ІgM [24,32,33]. Так проявляється імунна відповідь на надходження антигенів у сенсibiliзовану тканину відростка, що підтверджує імунопатологічну основу початку ГАп [9,27,34,43]. Інтенсивність антитілоутворення при гострому простому Ап пропорційна кількості нападів, і найбільшого рівня вона досягає при 1–2 нападах. Імуноморфологічно у стінці ЧВ при Ап виявляють імунні комплекси, що вказує на специфіч-

ність запалення. Частіше таку картину спостерігають у ВПСО, стінках лімфатичних судин, рідше у клітинах ЛВ, вона відсутня в м'язовій оболонці [9,24]. Підтвердження цього – зростання при ГАп рівня імунних комплексів, що циркулюють у крові [20–25].

У ВПСО при простому Ап виявили різке підвищення кількості молодих гістіоцитів із піронінофільною цитоплазмою, чимала кількість яких перетворюється в МФ [29]. У відділах, що межують із патологічно зміненими ділянками епітелію, поблизу вогнищ крововиливів збільшується кількість і фагоцитарна активність МФ.

Одна з ранніх ознак простого Ап – зменшення кількості тканинних базофілів [3,4,24]. У низці випадків поблизу мастоцитів виявляють підвищений вміст IgE, що підтверджує участь реакції негайного типу в розвитку ГАп [9]. Беззаперечним показником розвитку запалення у ЧВ може бути наявність нейтрофільних (Нф) гранулоцитів у СО, нерівномірне, вогнищеве розташування щодо певних сегментів, особливо навколо ділянок крововиливів. Є відомості, що Нф гранулоцити виявляють на дні крипт тільки в перші 6 годин нападу, через 12 годин вони поширюються в поверхневій шарі ПО, а через 24 години їх вогнищеве розташування змінюється дифузним [7, 14,26]. Істотне зростання кількості Нф виявили в СО оболонці вже на ранніх стадіях Ап [39,40].

Подібно до простого, при поверхневому Ап також спостерігають гіперплазію ЛВ та утворення ГЦ [9], які найбільш виражені з-поміж інших форм Ап. У ділянці ГЦ виявляють підвищений вміст незрілих (бластних) клітин і помірну плазмоцитарну реакцію. В незрілих і зрілих Пц з'являються рибосоми, що є ознакою утворення антитіл. У разі розвитку цієї форми Ап реєструють збільшену ЗЩКВ, що досягає максимальних значень [24,32]. В окремих ЛВ, крім проліферативних змін, у ретикулярних клітинах спостерігають виражений некробіотичний процес, який призводить до змін у гермінативних центрах. Інфільтрація клітинами набуває вираженого характеру, особливо завдяки еозинофільним і нейтрофільним Лц. Імовірно, названі некробіотичні процеси супроводжуються зниженням бар'єрної функції ЧВ, при цьому спостерігають збільшення кількості еозинофілів (Еф), кількість яких зростає зі збільшенням рівня гістаміну [6,9].

Серед клітин СО ЧВ відбувається зростання кількості Лф, особливо в над- та міжфолікулярних зонах [7,14,24]. Через 2–6 годин від початку Ап у СО і ПО збільшується кількість плазматичних клітин, що містять IgA та IgG. Вважають, що імуноглобуліни IgA та IgM за механізмом нейтралізації антигенів є «першою лінією захисту» СО, а IgG забезпечують «другу лінію захисту». Антигени, які подолали «першу лінію захисту» СО, зв'язуються зі специфічним IgE на поверхні тканинних базофілів, унаслідок чого з тканинних базофілів і базофілів крові відбувається вивільнення вазоактивних амінів та речовин, що мають хемотаксичну активність. Це посилює приплив у вогнище запалення інших захисних клітинних і гуморальних факторів (IgG, міграція нейтрофілів, еозинофілів тощо) [30–33].

За сучасними відомостями, при гострому поверхневому Ап можна виявити ендогенні антигени в СО

ЧВ навколо «первинного афекту», як і при простому Ап [9]. Аналогічно розташовуються імунні комплекси. Навколо виразок СО вони містяться і всередині, і зовні клітин. Відмінність між двома формами Ап полягає тільки в часі, за який визначають найвищий рівень антитілоутворення (24–30 годин від початку нападу при поверхневому Ап). Навколо дефекту СО виявляють вогнищеву лейкоцитарну інфільтрацію. Крім цього, кількість нейтрофільних Лц зростає в СО і стає більшою, ніж при простому Ап у ЛВ в 1,3 раза, а у ВПСО – вдвічі [17,24,38].

При ГАп неалергічного ґенезу інфільтрат запалення складається здебільшого з Нф і МФ із домішками Еф (від 1 до 4 Еф, до 20 Нф у полі зору) і Пц, захоплює поверхневий відділ СО [3–5]. Для ГАп алергічного походження еозинофільна інфільтрація притаманна 100 % випадків, неалергічна – 40–45 %, клітинна інфільтрація складається з Еф, Пц і Лф. Кількість Еф досягає 18, а Нф – до 5 у полі зору. Процес інфільтрації дифузного характеру захоплює СО та ПО. Характерною є значуща інфільтрація ЛВ. Гострий катаральний Ап алергічного типу характеризується підвищеним вмістом CD3⁺- і CD4⁺- Лф, зниженням відносної кількості CD8⁺-Лф. У тканині ЧВ із запаленням міститься більша частка В1 Лф, які є потенційно автоактивними клітинами, що продукують антитіла IgM [30–34]. Це може свідчити про автоімунне запалення.

Патоморфологічні та імунологічні зміни червоподібного відростка у хворих із деструктивними формами апендициту. Відомості про стан імунного апарату апендикса у разі найпоширенішої флегмонозної форми Ап нечисленні. Хоча припускають, що саме порушення імунної регуляції запального процесу є однією з причин розвитку деструктивної форми Ап [12,39,41]. Ця форма супроводжується збільшенням кількості, величини ЛВ та їхніх ГЦ, однак менш вираженим, ніж при поверхневому Ап [9]. ЗЩКВ у вузликах більша порівняно з контролем і простим апендицитом, але менша, ніж при поверхневому Ап. Також спостерігають істотно виражену інфільтрацію клітин у вогнищі запалення [9,32].

Особливість клітинного складу полягає в тому, що кількість найчисленнішої популяції імунних клітин (Лф) у стінці ЧВ зменшується до 40–45 % [7, 14,26], істотно зменшується кількість Лб, великих Лф, що є ознакою зниженої проліферативної активності лімфоїдної тканини. Гангренозна форма ГАп характеризується повним зникненням «лімфоїдних елементів». При сегментарному варіанті в зоні пошкодження ЛВ частково чи повністю зруйновані, їхні ГЦ спустошені, а Пц і В-Лф не виявляють. За межами ділянки пошкодження наявні ознаки напруженого імуногенезу, характерні для інтактних ЧВ. Тотальне запалення відростка має ознаки декомпенсації імуногенезу. При перфоративному апендициті порівняно з простим виявляють значно менше CD8⁺ Т-Лф (цитотоксичні), CD20⁺ (В-Лф) та CD21⁺ (В-клітини пам'яті) [39].

Щодо плазматичних клітин наявна певна однастайність поглядів. Виявили зменшення вираженості плазмоцитарної реакції [17,38], кількості Пц і кількості клітин, що містять імуноглобуліни [32,33]. Це стосується клітин з IgA та, особливо, IgM. Кількість

клітин, що містять IgG, IgD та IgE, зростає, особливо останнього. Відомо, що IgD відіграють роль рецептора В-Лф і беруть участь у процесі їхнього диференціювання [33,43], а IgE викликають реалізацію запальної реакції [6], сенсibilізуючи базофільні гранулоцити. Їхній наступний контакт з антигеном призводить до виділення базофільними гранулоцитами медіаторів запалення, як-от гістаміну [33,43]. Отже, в попередньо імунізованих тварин, на відміну від неімунізованих, у динаміці експериментального Ап не виявляється фаза активації захисних механізмів ЧВ, а відбувається їхнє раннє пригнічення, спостерігають розвиток деструктивних змін у ЧВ [24].

Експериментальні та клінічні роботи доводять: флегмонозний і гангренозний апендицити супроводжуються різким пригніченням імуногенезу у ЧВ. Антигени й імунні комплекси визначають тільки в місцях зі збереженою структурою, але порівняно з недеструктивними формами Ап їхня вираженість у тканинах істотно знижена, виявляють здебільшого позаклітинно.

Характер змін периферичної крові в пацієнтів із деструктивними формами апендициту. Під час дослідження периферичної крові в пацієнтів із деструктивними формами Ап спостерігають активацію гуморального імунітету, що проявляється підвищенням кількості CD19⁺ (В-Лф) та CD23⁺ (активованих В-Лф) клітин, IgG та IgA. Це свідчить про посилення імунного захисту на СО, автосенсibilізацію та розвиток реакції гіперчутливості I типу. Процес вираженіший при гангренозному Ап і зумовлений комплексною взаємодією між МФ і Т-Лф [9,18]. Відомо, що для первинної імунної відповіді характерне підвищення концентрації IgM, для вторинної – IgG. У разі розвитку перфоративного апендициту порівняно з нормою та неускладненим апендицитом у крові дітей суттєво зростають рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 [33]. Істотно збільшується кількість нейтрофільних Лц (до 19–75 %), які дифузно інфільтрують стінку відростка або його окремі шари чи відділи.

Як відомо, дифузна лейкоцитарна інфільтрація на тлі набряку всіх шарів – основна ознака флегмонозного Ап. При перфоративному апендициті нейтрофіли виявляють у 7 разів (8,7 % проти 1,2 %) частіше, ніж при простому апендициті [36–42]. Серед скупчень Лц зрідка виявляють Еф, хоча в окремих випадках – у чималій кількості. Інколи вони становлять популяцію клітин, що переважає. Це пов'язують з алергічними процесами [9]. В ушкоджених частинах відростка наявні глибокі дегенеративні зміни з розпадом клітин. Гострий деструктивний Ап алергічного походження характеризується зниженням абсолютної та відносної кількості CD3⁺ (В-Лф) і CD4⁺-Лф, підвищенням відносної кількості CD8⁺-Лф. У разі ГАп алергічного генезу (незалежно від форми захворювання) виявили підвищення концентрації IgE, що свідчить про розвиток atopії. Крім того, зростає вміст імунних комплексів, що циркулюють. У крові дітей при ГА, особливо у випадку ускладненого (гангренозного, перфоративного), збільшується кількість нейтрофільних Лц і моноцитів, а також нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, натомість зменшується вміст Лф [14,28,44,45]. Неускладнений

Ап характеризується відносно стабільною еозинофілією [45].

Вивчаючи реакцію клітинного апарату ЧВ у процесі розвитку різних форм Ап, різні автори схилиються до твердження про наявність реакції гіперчутливості сповільненого типу в розвитку захворювання. У патогенезі ГАп можливе поєднання різних типів алергічних реакцій [9]. Вважають, що сенсibilізація впливає одночасно за кількома типами, потенціюючи розвиток пошкодження СО ЧВ. Зазвичай прояви гострого запалення розвиваються через добу після надходження алергену в сенсibilізований організм. Під час формування реакції спостерігають міграцію у вогнище запалення Лц, і починає розвиватися клітинна інфільтрація. Через 4–6 годин інфільтрація набуває вираженого характеру, через 24–48 годин досягає максимуму. Тип алергічної реакції, який переважає в конкретному випадку, визначається природою антигена й генетично детермінованими порушеннями функціонального стану імунної системи. Цим можна пояснити поліморфізм клінічних проявів ГАп: від яскраво вираженого, бурхливого перебігу до стертих, атипичних форм хронічного перебігу [8,9].

Висновки

1. За результатами аналізу фахової літератури та ґрунтуючись на даних власних спостережень із порушеної проблеми, можна стверджувати, що імунокомпетентна тканина ЧВ відіграє суттєву роль у розвитку Ап. Так, під час простого й, особливо, поверхневого Ап (часто об'єднують у катаральну чи недеструктивну форму Ап) спостерігають збільшення кількості, величини ЛВ та їхніх ГЦ, що зумовлене зростанням ЗЩКВ, загальною кількістю Лф, кількістю малих, середніх і великих Лф, Лб, Пб і клітин у стані мітозу, а також МФ. Це вказує на посилення проліферативних процесів, активацію імуногенезу та МФ реакції. У ВПСО збільшується кількість Нф гранулоцитів, розташованих часто поблизу судин, базальної частини крипт.

2. У разі розвитку поверхневого Ап вміст нейтрофільних Лц визначають удвічі частіше, ніж при простому, утворюється їхня вогнищева інфільтрація навколо дефекту СО. Поруч із Нф гранулоцитами істотно збільшується кількість еозинофільних Лц, що вважають проявом імунологічного процесу. При простому Ап також суттєво зменшується кількість Пц.

3. Якщо розвинулися деструктивні форми Ап (флегмонозна, гангренозна), у ЛВ виявляють зменшення кількості великих Лф, клітин у стані мітозу, Пц і МФ. Це свідчить про пригнічення проліферації Лф, процесу імуногенезу та МФ реакції, а зростання ЗЩКВ зумовлено передусім нейтрофільними й еозинофільними Лц, а також збільшенням кількості морфологічно змінених клітин.

4. Відомості, що наведені, підтверджують роль лімфоїдної тканини слизової оболонки ЧВ у патогенезі ГАп, а також доцільність алергічної теорії його розвитку. Це дає підстави для пошуку нових методів діагностики Ап, актуалізує дискусію про можливість консервативного лікування ГАп.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 04.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 21.10.2020

Відомості про авторів:

Попович Ю. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2401-4699](https://orcid.org/0000-0002-2401-4699)

Григор'єва О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6101-8322](https://orcid.org/0000-0002-6101-8322)

Таврог М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Іванців О. Р., канд. мед. наук, асистент каф. клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4366-6406](https://orcid.org/0000-0002-4366-6406)

Попович Н. Р., лікар-дієтолог, Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Україна.

Information about authors:

Popovych Yu. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Hryhorieva O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tavroh M. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ivantsiv O. R., MD, PhD, Assistant of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Popovych N. R., Doctor-Nutritionist, Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Сведения об авторах:

Попович Ю. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической анатомии и оперативной хирургии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Григорьева Е. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Таврог М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Иванцев О. Р., канд. мед. наук, ассистент каф. клинической анатомии и оперативной хирургии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Попович Н. Г., врач-диетолог, Ивано-Франковская областная клиническая больница, Украина.

Список літератури

- Vitetta L., Chen J., Clarke S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2019. Vol. 133, Iss. 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1042/CS20180956>
- The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature / I. A. Kooij, S. Sahami, S. L. Meijer et al. *Clinical and experimental immunology*. 2016. Vol. 186, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>
- The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms / S. Sahami, I. A. Kooij, S. L. Meijer et al. *The American journal of gastroenterology*. 2016. Vol. 111, Iss. 2. P.163-169. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.301>
- Acute eosinophilic appendicitis after generalized skin reaction due to unknown cause in a child: Case report and literature review / M. Aggelidou, K. Kambouri, M. Kouroupi et al. *Clinics and practice*. 2019. Vol. 9, Iss. 3. P. 1177. <https://doi.org/10.4081/cp.2019.1177>
- Takabatake K., Imanishi T., Yoshikawa T. Acute eosinophilic appendicitis simulating uncomplicated appendicitis. *BMJ case reports*. 2018. Vol. 11, Iss. 1. P. e227178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227178>
- A Th2 Cytokine Profile in Appendicular Lavage Fluid Suggests Allergy as a Possible Etiology for Acute Appendicitis / N. Carvalho, A. Barros, H. O. Coelho et al. *Mediators of inflammation*. 2019. P. 8146257. <https://doi.org/10.1155/2019/8146257>
- Different distribution of mucosal-associated invariant T cells within the human cecum and colon / I. Hama, K. Tominaga, S. Yamagiwa et al. *Central-European journal of immunology*. 2019. Vol. 44, Iss. 1. P. 75-83. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.84020>
- The Place of Atopy in the Aetiology of Acute Appendicitis in Children / M. N. Cevizci, A. Sogut, A. Cayir et al. *The West Indian medical journal*. 2016. Vol. 65, Iss. 2. P. 287-290. <https://doi.org/10.7727/wimj.2015.005>
- Лімфоїдний апарат червоподібного відростка в пренатальному і постнатальному періодах онтогенезу / Ю. І. Попович, В. К. Сирцов, М. Л. Таврог, О. Г. Алієва. Івано-Франківськ ; Запоріжжя : Ліра ЛТД, 2018. 203 с.
- The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? / M. Girard-Madoux, M. Gomez de Agüero, S. C. Ganal-Vonarburg et al. *Seminars in immunology*. 2018. Vol. 36. P. 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.005>
- Levin M. D. Pathogenesis of acute appendicitis: review. *Gastroenterology & Hepatology: Open Access*. 2019. Vol. 10, Iss. 6. P. 279-285. <https://doi.org/10.15406/ghoa.2019.10.00396>
- Берещенко В. В. Острый аппендицит и его осложнения : учеб.-метод. пособие. 2-е изд., испр. Гомель : ГомГМУ, 2019. 48 с.
- Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management / A. Bhangu, K. Søreide, S. Di Saverio et al. *Lancet*. 2015. Vol. 386, Iss.10000. P. 1278-1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00275-5)
- Andreou N. P., Legaki E., Gazouli M. Inflammatory bowel disease pathobiology: the role of the interferon signature. *Annals of gastroenterology*. 2020. Vol. 33, Iss. 2. P. 125-133. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0457>
- Antibiotics vs. Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Adults: Review of the Evidence and Future Directions / J. M. Huston, L. S. Kao, P. K. Chang et al. *Surgical infections*. 2017. Vol. 18, Iss. 5. P. 527-535. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.073>
- Sonographic distinction between acute suppurative appendicitis and viral appendiceal lymphoid hyperplasia («pink appendix») with pathological correlation / A. D. Sheridan, L. Ehrlich, R. A. Morotti, T. R. Goodman. *Ultrasound quarterly*. 2015. Vol. 31, Iss. 2. P. 95-98. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000146>
- Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis / Y. Xu, R. B. Jeffrey, M. A. DiMaio, E. W. Olcott. *AJR. American journal of roentgenology*. 2016. Vol. 206, Iss. 1. P. 189-194. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
- A 'Bit' of Appendicitis: A Case of a Foreign Object in the Adult Appendix / E. Packard, A. Groff, Z. Shahid et al. *Cureus*. 2019. Vol. 11, Iss. 5. P. e4751. <https://doi.org/10.7759/cureus.4751>
- Современный взгляд на проблему острого аппендицита / Э. В. Каспаров, Н. С. Горбунов, А. В. Зюзюкина, П. А. Вдовенко. *Московский хирургический журнал*. 2014. Вып. 5. С. 60-64.
- Совцов С. А. Летопись частной хирургии. Ч. 1. Аппендицит. Челябинск: Цицеро, 2016. 199 с.
- Чеботарь И. В., Маянский А. Н., Маянский Н. А. Матрикс микробных биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016. Т. 18, № 1. С. 9-19.
- Акимова В. Н. Особенности гуморального иммунитета при острых воспалительных процессах брюшной полости. *Universum: Химия и биология*. 2015. № 7. URL: <http://7univsum.com/ru/nature/archive/item/2340>
- Возможна ли консервативная терапия острого аппендицита? / С. А. Совцов, А. Г. Кригер, О. В. Прибыткова, А. В. Смирнов. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2018. № 2. С. 96-99 <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018296-99>
- Жученко О. П. Динаміка показників місцевого імунітету при гострому апендициті. *Клінічна хірургія*. 2016. № 2. С. 8-10.
- The Use of Metabolomics and Inflammatory Mediator Profiling Provides a Novel Approach to Identifying Pediatric Appendicitis in the Emergency Department / N. S. Shommu, C. N. Jenne, J. Blackwood et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 4083. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22338-1>
- Increased regulatory T cells in pediatric acute appendicitis / L. Susic, V. Galati-Fournier, U. Kym et al. *Pediatric allergy and immunology*. 2018. Vol. 29, Iss. 1. P. 104-108. <https://doi.org/10.1111/pai.12797>
- Дранник Г. Н., Дранник А. Г. Введение в клиническую иммунологию. Киев : Юстон. 2015. 200 с.

- [28] Rabi S., Indrasingh I. Follicular dendritic cells in normal and infected human appendix. *European Journal of Anatomy*. 2017. Vol. 21, Iss. 1. P. 31-35.
- [29] Intestinal macrophages in Peyer's patches, sacculus rotundus and appendix of Agnora rabbit / F. Beyaz, N. Liman, E. Ergün et al. *Cell and tissue research*. 2017. Vol. 370, Iss. 2. P. 285-295. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2659-z>
- [30] Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children / A. Zviedre, A. Engelis, P. Tretjakovs et al. *Medicina*. 2016. Vol. 52, Iss. 5. P. 291-297. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.10.002>
- [31] Cytokines and Chemokines in Pediatric Appendicitis: A Multiplex Analysis of Inflammatory Protein / S. A. Naqvi, G. C. Thompson, A. R. Joffe et al. *Mediators of inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 2359681. <https://doi.org/10.1155/2019/2359681>
- [32] Possible cytokine biomarkers in pediatric acute appendicitis / N. Stankovic, M. Surbatovic, I. Stanojevic et al. *Italian journal of pediatrics*. 2019. Vol. 45, Iss. 1. P. 125. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0726-7>
- [33] Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, IL-6, IL-2, and D-dimer levels in an experimental acute appendicitis model / S. Destek, V. O. Gül, M. Ö. Menteş, A. F. Çiçek. *The Turkish journal of gastroenterology*. 2019. Vol. 30, Iss. 7. P. 641-647. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18534>
- [34] Імунологія : підручник / за ред. Л. В. Кузнецової, В. Д. Бабаджана, В. І. Літуса. Київ : Вннцзя : Меркьюрі-Поділья. 2015. 583 с.
- [35] Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis / A. Acharya, S. R. Markar, M. Ni, G. B. Hanna. *Surgical endoscopy*. 2017. Vol. 31, Iss. 3. P. 1022-1031. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5109-1>
- [36] Adenovirus-Associated Acute Appendicitis: An Under-Recognized Relationship? / D. T. Lynch, L. Lott, K. Cebe et al. *Military medicine*. 2017. Vol. 182, Iss. 5. P.1765-1768. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00308>
- [37] Acute Appendicitis or Lymphoid Hyperplasia: How to Distinguish More Safely? / S. Aydin, C. Tek, E. Ergun et al. *Canadian Association of Radiologists journal*. 2019. Vol. 70, Iss. 4. P. 354-360. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.09.006>
- [38] Кісера Я. В., Левківський Д. М., Сторчак Ю. Г. Імуноморфологічна перебудова червоподібного відростка кролів після антигенного навантаження з використанням протипневмококового профілактичного препарату «Пневмо-Про». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґижського. Серія : Ветеринарні науки*. 2018. Т. 20, № 83. С. 235-239. <https://doi.org/10.15421/nvvet8346>
- [39] Острый аппендицит / А. К. Гагва, Р. М. Евтихов, С. Н. Шурыгин и др. Москва : Медицина, 2016. 176 с.
- [40] Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis / S. Hajjibandeh, S. Hajjibandeh, N. Hobbs, M. Mansour. *American journal of surgery*. 2020. Vol. 219, Iss. 1. P. 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>
- [41] Барсукова И. М., Гавшук М. В., Кривов А. П. Острый аппендицит: история и современная организация медицинской помощи. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2018. Т. 25, № 3. С. 43-49. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-43-49>
- [42] Composition of the cellular infiltrate in patients with simple and complex appendicitis / R. R. Gorter, E. Wassenaar, O. J. de Boer et al. *The Journal of surgical research*. 2017. Vol. 214. P. 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.02.062>
- [43] Современная иммунология (Курс лекций) / И. А. Ионов, Т. Е. Комисова, А. Н. Сукач, С. О., Шаповалов. Харьков : ЧП Петров В. В., 2017. 123 с.
- [44] Neutrophil-to-lymphocyte ratio in pediatric acute appendicitis / N. Stankovic, I. Stanojevic, D. Djordjevic et al. *Vojnosanitetski Pregled*. 2018. Vol. 75, Iss. 1. P. 46-55. <https://doi.org/10.2298/VSP160510210S>
- [45] Eosinophilia in pediatric uncomplicated appendicitis is a time stable pattern / J. Reisman, D. Schädlich, M. I. Minderjahn et al. *Pediatric surgery international*. 2019. Vol. 35, Iss. 3. P. 335-340. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4423-1>
- [4] Aggelidou, M., Kambouri, K., Kouroupi, M., Cassimos, D., Foutzitis, S., & Deftereos, S. (2019). Acute eosinophilic appendicitis after generalized skin reaction due to unknown cause in a child: Case report and literature review. *Clinics and practice*, 9(3), 1177. <https://doi.org/10.4081/cp.2019.1177>
- [5] Takabatake, K., Imanishi, T., & Yoshikawa, T. (2018). Acute eosinophilic appendicitis simulating uncomplicated appendicitis. *BMJ case reports*, 11(1), e227178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227178>
- [6] Carvalho, N., Barros, A., Coelho, H. O., Moita, C. F., Neves-Costa, A., Pedrosa, D., Borges, F. C., Moita, L. F., & Costa, P. M. (2019). A Th2 Cytokine Profile in Appendicular Lavage Fluid Suggests Allergy as a Possible Etiology for Acute Appendicitis. *Mediators of inflammation*, 2019, 8146257. <https://doi.org/10.1155/2019/8146257>
- [7] Hama, I., Tominaga, K., Yamagiwa, S., Setsu, T., Kimura, N., Kamimura, H., Wakai, T., & Terai, S. (2019). Different distribution of mucosal-associated invariant T cells within the human cecum and colon. *Central-European journal of immunology*, 44(1), 75-83. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.84020>
- [8] Cevizci, M. N., Sogut, A., Cayir, A., Demir, M., Ozman, S. A., & Erdoğan, F. (2016). The Place of Atopy in the Aetiology of Acute Appendicitis in Children. *The West Indian medical journal*, 65(2), 287-290. <https://doi.org/10.7727/wimj.2015.005>
- [9] Popovych, Yu. I., Syrtsov, V. K., Tavroh, M. L., & Aliieva, O. G. (2018). *Limfoidnyi aparat chervopodibnoho vidrostka v prenatalnomu ta postnatalnomu periodakh ontogenezu* [Lymphoid apparatus of the appendix in prenatal and postnatal periods of ontogenesis]. Ivano-Frankivsk ; Zaporizhzhia : Lira LTD. [in Ukrainian].
- [10] Girard-Madoux, M., Gomez de Agüero, M., Ganal-Vonarburg, S. C., Mooser, C., Belz, G. T., Macpherson, A. J., & Vivier, E. (2018). The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? *Seminars in immunology*, 36, 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.simm.2018.02.005>
- [11] Levin, M. D. (2019). Pathogenesis of acute appendicitis: review. *Gastroenterology & Hepatology: Open Access*, 10(6), 279-285. <https://doi.org/10.15406/ghoa.2019.10.00396>
- [12] Bereshchenko, V. V. (2012). *Ostryi appenditsit i ego oslozhneniya : ucheb.-metod. posobie* [Acute appendicitis and its complications]. Gomel : GSMU. [in Russian].
- [13] Bhangu, A., Søreide, K., Di Saverio, S., Assarsson, J. H., & Drake, F. T. (2015). Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*, 386(10000), 1278-1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00275-5)
- [14] Andreou, N. P., Legaki, E., & Gazouli, M. (2020). Inflammatory bowel disease pathobiology: the role of the interferon signature. *Annals of gastroenterology*, 33(2), 125-133. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0457>
- [15] Huston, J. M., Kao, L. S., Chang, P. K., Sanders, J. M., Buckman, S., Adams, C. A., Cocanour, C. S., Parli, S. E., Grabowski, J., Diaz, J., Tessier, J. M., & Duane, T. M. (2017). Antibiotics vs. Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Adults: Review of the Evidence and Future Directions. *Surgical infections*, 18(5), 527-535. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.073>
- [16] Sheridan, A. D., Ehrlich, L., Morotti, R. A., & Goodman, T. R. (2015). Sonographic distinction between acute suppurative appendicitis and viral appendiceal lymphoid hyperplasia ("pink appendix") with pathological correlation. *Ultrasound quarterly*, 31(2), 95-98. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000146>
- [17] Xu, Y., Jeffrey, R. B., DiMaio, M. A., & Olcott, E. W. (2016). Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis. *AJR. American journal of roentgenology*, 206(1), 189-194. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
- [18] Packard, E., Groff, A., Shahid, Z., Sahu, N., & Jain, R. (2019). A 'Bit' of Appendicitis: A Case of a Foreign Object in the Adult Appendix. *Cureus*, 11(5), e4751. <https://doi.org/10.7759/cureus.4751>
- [19] Kasparov, E. V., Gorbunov, N. S., Zyuzukina, A. V., & Vdovenko, P. A. (2014). *Sovremennyi vzglyad na problemu ostrogo appenditsita* [A modern view of the problem of acute appendicitis]. *Moscow Surgical Journal*, (5), 60-64. [in Russian].
- [20] Sovtsov, S. A. (2016). *Letopis chastnoi khirurgii. Ch. 1. Appenditsit Tsitsero* [Chronicle of private surgery. Part 1. Appendicitis]. Chelyabinsk: Tsitsero. [in Russian].
- [21] Chebotar, I. V., Mayanskiy, A. N., & Mayansky, N. A. (2016). *Matriks mikrobykh bioplenok* [Matrix of Microbial Biofilms]. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 18(1), 9-19. [in Russian].
- [22] Akimova, V. N. (2015). *Osobennosti gumoral'nogo immuniteta pri ostrykh vospalitel'nykh protsessakh bryushnoi polosti* [Characteristics of humoral immunity under sharp inflammatory processes of alvus]. *Universum: Chemistry and Biology*, (7). [in Russian]. <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/2340>
- [23] Sovtsov, S. A., Kriger, A. G., Pribytkova, O. V., & Smirnov, A. V. (2018). *Vozmozhna li konservativnaya terapiya ostrogo appenditsita?* [Is medication possible for acute appendicitis?]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*, (2), 96-99. <https://doi.org/10.17116/khirurgia2018296-99>

- [24] Zhuchenko, O. P. (2016). Dynamika pokaznykiv mistveho imunitetu pry hostromu apendytsyti [Dynamics of indices of a local immunity in an acute appendicitis]. *Klinichna khirurhija*, (2), 8-10. [in Ukrainian].
- [25] Shommu, N. S., Jenne, C. N., Blackwood, J., Martin, D. A., Joffe, A. R., Eccles, R., Brindle, M., Khanafer, I., Vogel, H. J., & Thompson, G. C. (2018). The Use of Metabolomics and Inflammatory Mediator Profiling Provides a Novel Approach to Identifying Pediatric Appendicitis in the Emergency Department. *Scientific reports*, 8(1), 4083. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22338-1>
- [26] Susic, L., Galati-Fournier, V., Kym, U., Pfeifle, V. A., Gros, S. J., Schäfer, K. H., Holland-Cunz, S., & Keck, S. (2018). Increased regulatory T cells in pediatric acute appendicitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 29(1), 104-108. <https://doi.org/10.1111/pai.12797>
- [27] Drannik, G. N., & Drannik, A. G. (2015). *Vvedenie v klinicheskuyu immunologiyu* [Introduction to the clinical immunology]. Kiev: Yuston. [in Russian].
- [28] Rabi, S., & Indrasingh, I. (2017). Follicular dendritic cells in normal and infected human appendix. *European Journal of Anatomy*, 21(1), 31-35.
- [29] Beyaz, F., Liman, N., Ergün, E., Ergün, L., & Özbek, M. (2017). Intestinal macrophages in Peyer's patches, sacculus rotundus and appendix of Angora rabbit. *Cell and tissue research*, 370(2), 285-295. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2659-z>
- [30] Zviedre, A., Engelis, A., Tretjakovs, P., Jurka, A., Zile, I., & Petersons, A. (2016). Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 52(5), 291-297. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.10.002>
- [31] Naqvi, S. A., Thompson, G. C., Joffe, A. R., Blackwood, J., Martin, D. A., Brindle, M., Barkema, H. W., & Jenne, C. N. (2019). Cytokines and Chemokines in Pediatric Appendicitis: A Multiplex Analysis of Inflammatory Protein Mediators. *Mediators of inflammation*, 2019, 2359681. <https://doi.org/10.1155/2019/2359681>
- [32] Stankovic, N., Surbatovic, M., Stanojevic, I., Simić, R., Djuricic, S., Milickovic, M., Grujic, B., Savic, D., Marinovic, V. M., Stankovic, M., & Vojvodic, D. (2019). Possible cytokine biomarkers in pediatric acute appendicitis. *Italian journal of pediatrics*, 45(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0726-7>
- [33] Destek, S., Gül, V. O., Menteş, M. Ö., & Çiçek, A. F. (2019). Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, IL-6, IL-2, and D-dimer levels in an experimental acute appendicitis model. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 30(7), 641-647. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18534>
- [34] Kuznetsova, L. V., Babadzhani, V. D., & Litus, V. I. (Eds.). (2015). *Imunologiya* [Immunology]. Kyiv: Vinnytsia: Merkiuri-Podillia. [in Ukrainian].
- [35] Acharya, A., Markar, S. R., Ni, M., & Hanna, G. B. (2017). Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surgical endoscopy*, 31(3), 1022-1031. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5109-1>
- [36] Lynch, D. T., Lott, L., Cebe, K., McDonald, J. M., Abplanalp, A., Tully, C., Trujillo-Lopez, E., & Danaher, P. J. (2017). Adenovirus-Associated Acute Appendicitis: An Under-Recognized Relationship?. *Military medicine*, 182(5), e1765-e1768. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00308>
- [37] Aydin, S., Tek, C., Ergun, E., Kazci, O., & Kosar, P. N. (2019). Acute Appendicitis or Lymphoid Hyperplasia: How to Distinguish More Safely?. *Canadian Association of Radiologists journal*, 70(4), 354-360. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.09.006>
- [38] Kiser, Ya. V., Levkivsky, D. M., & Storzhak, Yu. G. (2018). Imunomorfologichna perebudova chervopodibnoho vidrostka kroliv pislia antyhennoho navantazhennia z vykorystanniam protypnevnikokovoho profilaktychnoho preparatu «Pnevmo-Pro» [Immunomorphological reconstruction of the appendix of rabbits after antigenic loading using the pneumo-prophylactic prophylactic preparation «Pnevmo-Pro». *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 20(83), 235-239. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15421/nvlvet8346>
- [39] Gagua, A. K., Evtikhov, R. M., Shurygin, S. N., & Sirota, V. I. *Ostryy apenditsit*. Monografiya [Acute appendicitis. Monography]. Moscow: Meditsina. 2016. [in Russian].
- [40] Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Hobbs, N., & Mansour, M. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *American journal of surgery*, 219(1), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>
- [41] Barsukova, I. M., Gavshchuk, M. V., & Krivov, A. P. (2018). Ostryy apenditsit: istoriya i sovremennaya organizatsiya meditsinskoj pomoshchi [Acute appendicitis: history and current state of the medical care]. *The Scientific Notes of Pavlov*, 25(3), 43-49. [in Russian]. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-43-49>
- [42] Gorter, R. R., Wassenaar, E., de Boer, O. J., Bakx, R., Roelofs, J., Bunders, M. J., van Heurn, L., & Heij, H. A. (2017). Composition of the cellular infiltrate in patients with simple and complex appendicitis. *The Journal of surgical research*, 214, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.02.062>
- [43] Ionov, I. A., Komisova, T. E., Sukach, A. N., & Shapovalov, S. O. (2017). *Sovremennaya immunologiya (kurs lektsiy)* [Modern immunology (course of the lectures)]. Kharkov: ChP Petrov V. V. [in Russian].
- [44] Stankovic, N., Stanojevic, I., Djordjevic, D., Kostic, Z., Udovicic, I., Milickovic, M., Savic, D., Grujic, B., Djuricic, S., & Surbatovic, M. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in pediatric acute appendicitis. *Vojnosanitetski Pregled*, 75(1), 46-55. <https://doi.org/10.2298/VSP160510210S>
- [45] Reismann, J., Schädlich, D., Minderjahn, M. I., Rothe, K., & Reismann, M. (2019). Eosinophilia in pediatric uncomplicated appendicitis is a time stable pattern. *Pediatric surgery international*, 35(3), 335-340. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4423-1>

Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту

В. Г. Яreshko¹ *1,A,D,E,F, В. О. Туманський² 2,A,E,F, Ю. О. Міхеєв¹ 1,A,B,C,D, О. М. Кіосов² 2,B,C, А. О. Стешенко² 2,B,C, Н. О. Яreshko² 2,B, А. В. Канакі³ 3,B

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», ²Запорізький державний медичний університет, Україна,

³КУ «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро» Запорізької обласної ради

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова: парадуоденальний панкреатит, ектопія підшлункової залози, хронічний панкреатит, ендоскопічна ультрасонографія, хвороби дванадцятипалої кишки.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 416-422

*E-mail:
yareshko2004@ukr.net

Парадуоденальний панкреатит (ПДП) – рідкісне захворювання, що розвивається внаслідок хронічного запалення ектопічно розташованої підшлункової залози в стінці дванадцятипалої кишки.

Мета роботи – навести власні спостереження парадуоденального панкреатиту як рідкісного патологічного стану, його клінічні та патоморфологічні прояви, методи діагностики та оперативного лікування.

Матеріали та методи. Проаналізували дані клініко-інструментальних обстежень і результати хірургічного лікування вісьмох хворих на ПДП, яким у клініці хірургії та малоінвазивних технологій ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» та багатопрофільній клінічній лікарні VITACENTER (м. Запоріжжя) у 2015–2019 рр. виконали панкреатодуоденальну резекцію (6 осіб), резекцію шлунка за Більрот 2 (1 пацієнт), один хворий відмовився від оперативного втручання. Усіх хворих обстежили, використовуючи лабораторні та сучасні методи променевої діагностики. Патоморфологічне дослідження операційного матеріалу виконали в патологоанатомічному відділенні Запорізького обласного патологоанатомічного бюро. Парафінові зрізи для патогістологічного дослідження забарвлювали гематоксиліном та еозинном, аналізували в мікроскопі Leica DM2000Led (ФРН) із фотокамерою Leica MC190HD.

Результати. Передопераційний діагноз ПДП встановили у 7 (87,5 %) пацієнтів, в 1 випадку до операції виявили кістозну пухлину голівки підшлункової залози (ПЗ). Характерна ознака ПДП під час комп'ютерної томографії – наявність потовщеної фіброзної пластини між голівкою ПЗ і дванадцятипалою кишкою (ДПК), вираженішої у венозну фазу, наявність кістозних утворень у парадуоденальній зоні. Ендоскопічне дослідження виявляло деформацію зі стенозом або підслизове утворення у нижній частині ДПК. Під час ендоскопічного ультразвукового дослідження визначали потовщення стінки ДПК із наявністю кістозних утворень. Протягом макроскопічного дослідження видалених органоконструкцій стінки ДПК потовщені, з рубцевими змінами та кістозними порожнинами. Основна патогістологічна ознака ПДП – наявність у фіброзно змінній, потовщеної стінці ДПК ектопованих вогнищ ацинарної тканини ПЗ і кластерів аномальних панкреатичних проток різного калібру з перидуктальним хронічним запаленням, які виявлені в 4 (57,2 %) випадках. У всіх препаратах у полях фіброзу та хронічного запалення визначили кісти різного розміру: протокові кісти, вистелені протоковим епітелієм, ацинарні кісти без епітеліальної вистилки з потовщеними сполучнотканинними стінками (інкапсульовані вогнища ферментативно самозруйнованої тканини ПЗ). У 5 (62,5 %) хворих у зоні ектопії ПЗ під час мікроскопії визначена гіперплазія залоз Бруннера. У 6 (75 %) хворих зареєстрували хронічне запалення та щільний фіброз у ділянці панкреатодуоденальної борозни, а також хронічне запалення, пері- та інтрадубулярний фіброз голівки підшлункової залози, підпаяної до ДПК. Ускладнення після панкреатодуоденальної резекції виникли у 2 (28,5 %) хворих: гастростаз (тип В за ISGPS) і панкреатична фістула (тип В за ISGPF). У віддаленому періоді стан 2 хворих істотно поліпшився зі стабілізацією ваги та функціональних показників за шкалами опитувальників SF-36 та EORTIC. В інших хворих період спостереження Follow-up не перевищував 1 рік.

Висновки. Оптимальний метод клінічної діагностики парадуоденального панкреатиту – ендоскопічне ультразвукове дослідження, а його патоморфологічним підтвердженням є наявність у стінці дванадцятипалої кишки ектопованої панкреатичної тканини або кіст, хронічного запалення та фіброзу, гіперплазії залоз Бруннера, хронічного запалення в ділянці панкреатодуоденальної борозни, хронічного запалення та фіброзу у припаяній голівці підшлункової залози. Найдоцільнішим методом хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту залишається панкреатодуоденальна резекція.

Key words: paraduodenal pancreatitis, ectopia of the pancreas, chronic pancreatitis, pancreatoduodenectomy, endosonography, duodenal diseases.

Pathologia
2020; 17 (3), 416-422

Clinico-morphological diagnostics and surgical treatment of paraduodenal pancreatitis

V. H. Yareshko, V. O. Tumanskyi, Yu. O. Mikheiev, O. M. Kiosov, A. O. Steshenko, N. O. Yareshko, A. V. Kanaki
Paraduodenal pancreatitis (PDP) is a rare disease that develops as a result of chronic inflammation of the ectopically located pancreas in the duodenal wall.

Aim. Present our own observations of paraduodenal pancreatitis as a rare pathological condition, its clinical and pathomorphological manifestations, methods of diagnosis and surgical treatment.

Materials and methods. An analysis of clinical and instrumental studies and the results of surgical treatment was carried out in eight patients with PDP, who underwent pancreatoduodenal resection in the clinic of surgery and minimally invasive technologies of Zaporizhzhia State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine and in the multidisciplinary clinical hospital VITACENTER (Zaporizhzhia) in 2015–2019 (6 patients), gastric resection according to

Billroth 2 (1 patient), one patient refused surgery. All patients were examined by laboratory methods and modern methods of radiation diagnostics, pathomorphological examination of the operating material was performed in the pathological department of the Zaporizhzhia Regional Pathological Bureau. Paraffin sections for histopathological examination were stained with hematoxylin and eosin and analyzed using Leica DM2000Led microscope (Germany) with Leica MC190HD camera.

Results. Preoperative diagnosis of PDP was established in 7 (87.5 %) patients, in 1 case, before the operation, the diagnosis was made of cystic tumor of the head of the PO. A characteristic feature of PDP on computer tomography was the presence of a thickened fibrous plate between the head of the pancreas (RV) and the duodenum (DPC), more pronounced in the venous phase, and the presence of cystic formations in the paraduodenal zone. Endoscopic examination revealed deformity with stenosis or submucosal formation in the descending part of the duodenum. Endoscopic ultrasound examination revealed a thickening of the duodenum wall with the presence of cystic formations. In macroscopic examination of the removed pathology specimen, the walls of the duodenum were thickened, with cicatricial changes and cystic cavities. The main pathological sign of PDP was the presence of ectopic foci of pancreatic acinar tissue and clusters of abnormal pancreatic ducts of various sizes with periductal chronic inflammation found in 4 (57.2 %) cases in the fibrously changed thickened wall of the duodenum. In all cases, in the fields of fibrosis and chronic inflammation, cysts of various sizes were found: ductal cysts lined with ductal epithelium, and acinar cysts without epithelial lining with thickened connective tissue walls (encapsulated foci of enzymatically self-destroyed pancreatic tissue). In 5 (62.5 %) patients in the area of pancreatic ectopia microscopy Brunner's gland hyperplasia was revealed. In 6 (75 %) patients, chronic inflammation and dense fibrosis in the region of the pancreato-duodenal sulcus was revealed, as well as chronic inflammation and peri-intralobular fibrosis of the pancreatic head adhesion to the duodenum. Complications after pancreatoduodenectomy were observed in 2 (28.5 %) patients in the form of gastrostasis (type B according to ISGPS) and pancreatic fistula (type B according to ISGPF). In the long-term period, there was an improvement in the condition of 2 patients with stabilization of weight and an improvement in the functional state according to the scales of the SF-36 and EORTIC questionnaires. In other patients, the follow-up period does not exceed 1 year.

Conclusions. The optimal method of clinical diagnosis of paraduodenal pancreatitis is endoscopic ultrasound, and its pathomorphological confirmation is the presence of ectopic pancreatic tissue or cysts in the duodenal wall, chronic inflammation and fibrosis, Brunner's gland hyperplasia, chronic inflammation in the area of pancreato-duodenal inflammation and fibrosis in the pancreatic head adhesion. The most justified method of surgical treatment of paraduodenal pancreatitis is still pancreatoduodenectomy.

Клинико-морфологическая диагностика и хирургическое лечение парадоденального панкреатита

В. Г. Ярешко, В. А. Туманский, Ю. А. Михеев, А. М. Киосов, А. О. Стешенко,
Н. А. Ярешко, А. В. Канаки

Парадуоденальный панкреатит (ПДП) – редкое заболевание, которое развивается в результате хронического воспаления эктопически расположенной поджелудочной железы в стенке двенадцатиперстной кишки.

Цель работы – представить собственные наблюдения парадоденального панкреатита как редкого патологического состояния, его клинические и патоморфологические проявления, методы диагностики и оперативного лечения.

Материалы и методы. Проанализировали данные клинико-инструментальных исследований и результаты хирургического лечения восьми больных ПДП, которым в клинике хирургии и малоинвазивных технологий ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» и многопрофильной клинической больнице VITACENTER (г. Запорожье) в 2015–2019 гг. выполнена панкреатодуоденальная резекция (6 больных), резекция желудка по Бильрот 2 (1 пациент), один больной отказался от оперативного вмешательства. Все больные обследованы с использованием лабораторных методов и современных методов лучевой диагностики. Патоморфологическое исследование операционного материала выполнено в патологоанатомическом отделении Запорожского областного патологоанатомического бюро. Парафиновые срезы для патогистологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином, анализировали в микроскопе Leica DM2000Led (ФРГ) с фотокамерой Leica MC190HD.

Результаты. Предоперационный диагноз ПДП установлен у 7 (87,5 %) пациентов, в 1 случае до операции обнаружена кистозная опухоль головки поджелудочной железы (ПЖ). Характерный признак ПДП в ходе компьютерной томографии – наличие утолщенной фиброзной пластины между головкой ПЖ и двенадцатиперстной кишкой (ДПК), более выраженной в венозную фазу, наличие кистозных образований в парадоденальной зоне. В ходе эндоскопического исследования обнаруживали деформацию со стенозом или подслизистое образование в нисходящей части ДПК. При эндоскопическом ультразвуковом исследовании определяли утолщение стенки ДПК с наличием кистозных образований.

В ходе макроскопического исследования удаленных органокомплексов стенки ДПК утолщены, с рубцовыми изменениями и кистозными полостями. Основной патогистологический признак ПДП – наличие в фиброзо измененной, утолщенной стенке ДПК эктопированных очагов ацинарной ткани ПЖ и кластеров аномальных панкреатических протоков различного калибра с перидуктальным хроническим воспалением, отмеченные в 4 (57,2 %) случаях. Во всех случаях в полях фиброза и хронического воспаления обнаружены кисты различной величины: протоковые кисты, выстланные протоковым эпителием, ацинарные кисты без эпителиальной выстилки с утолщенными соединительнотканскими стенками (инкапсулированные очаги ферментативно саморазрушенной ткани ПЖ). У 5 (62,5 %) пациентов в зоне эктопии ПЖ в ходе микроскопии определена гиперплазия желез Бруннера. У 6 (75 %) больных зарегистрировано хроническое воспаление и плотный фиброз в области панкреатодуоденальной борозды, а также хроническое воспаление и перинтралобулярный фиброз головки поджелудочной железы, подпаянной к ДПК. Осложнения после панкреатодуоденальной резекции наблюдали у 2 (28,5 %) больных: гастростаз (тип В по ISGPS) и панкреатический

Ключевые слова: парадоденальный панкреатит, эктопия поджелудочной железы, хронический панкреатит, панкреатодуоденальная резекция, эндоскопическая ультрасонография, болезни двенадцатиперстной кишки.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 416-422

свищ (тип В по ISGPF). В отдаленном периоде отмечено улучшение состояния 2 больных со стабилизацией веса и улучшением функционального состояния по шкалам опросников SF-36 и EORTIC. У других больных период наблюдения Follow-up не превышает 1 год.

Выводы. Оптимальный метод клинической диагностики парадуоденального панкреатита – эндоскопическое ультразвуковое исследование, а его патоморфологическое подтверждение – наличие в стенке двенадцатиперстной кишки эктопированной панкреатической ткани или кист, хронического воспаления и фиброза, гиперплазии желез Бруннера, хронического воспаления в области панкреатодуоденальной борозды, хронического воспаления и фиброза в припаянной головке поджелудочной железы. Наиболее целесообразным методом хирургического лечения парадуоденального панкреатита остается панкреатодуоденальная резекция.

Парадуоденальный панкреатит (ПДП) – рідкісне захворювання, що розвивається внаслідок хронічного запалення ектопічно розташованої підшлункової залози (ПЗ) у стінці дванадцятипалої кишки (ДПК). Ектопія ПЗ характеризується незвичною локалізацією панкреатичної тканини, яка має власне кровопостачання та протокову систему без анатомічного контакту з ортотопічною ПЗ [1].

Уперше терміни «дуоденальна дистрофія» та «кістозна дистрофія ектопічної тканини ПЗ» використали F. Potet і N. Duclert [2], які описали хронічне запалення ектопічної (гетеротопічної, аберантної) тканини ПЗ із характерним фібротичним ущільненням і запальною клітинною інфільтрацією стінки низхідної частини ДПК з утворенням кіст у м'язовому та/або підслизовому шарі. Однак вважали, що кісти у стінці ДПК – не обов'язковий компонент цієї патології. Інше поняття, так званий «groove-панкреатит» (від англ. *groove* – борозенка, жолобок), застосовували V. Becker et al. [3]. Groove-зона – ділянка, обмежена задньомедіальною стінкою ДПК, що включає гирло малого дуоденального сосочка з прилеглою тканиною голівки ПЗ і загальним жовчним протоком. Характерними морфологічними змінами вважали поширений фіброз підслизового та м'язового шарів ДПК із гіперплазією бруннерових залоз, а у стінці ДПК в 49–60 % випадків виявляли кісти і з епітеліальною вистилкою, і без неї, так звані псевдокісти [4].

У зв'язку з чималою схожістю морфологічних проявів groove-панкреатиту та ПДП Adsay і Zamboni припустили, що «groove-панкреатит», «кістозна дистрофія ектопованої ПЗ» та «парадуоденальна кіста стінки ДПК» – одне захворювання з різними назвами, яке вони запропонували називати «парадуоденальним панкреатитом». Цей термін найчастіше використовують у сучасній фаховій літературі [5].

Відомості про поширеність ПДП у світовій популяції відсутні, оскільки в більшості досліджень ПДП вивчали тільки у зв'язку з хронічним панкреатитом [6].

Клінічні прояви ПДП неспецифічні: біль в епігастральній ділянці, втрата ваги, жовтяниця, нудота, блювота. Під час ендоскопічного й рентген-контрастного досліджень можливе виявлення підслизового утворення у ДПК, дуоденального стенозу [7]. Тому визначальну роль у діагностиці цього захворювання відіграють ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД), комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ). Ці методи мають доволі чітко визначені критерії діагностики: під час КТ – наявність одного чи більше гіподенсивних вогнищ у межах суттєво потовщеної стінки ДПК [8]; під час ЕУД – наявність одного чи більше гіпоехогенних

утворень у м'язовому шарі стінки ДПК (четвертий гіпоехогенний шар) [9].

Однак навіть використання названих методів не завжди дає змогу вірогідно диференціювати ПДП від раку ПЗ, частіше діагноз встановлюють уже після операції [10]. Основний метод хірургічного лікування – панкреатодуоденальна резекція [11].

Мета роботи

Навести власні спостереження парадуоденального панкреатиту як рідкісного патологічного стану, його клінічні та патоморфологічні прояви, методи діагностики, оперативного лікування.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили клінічний аналіз вісьмох пацієнтів (чоловіки віком 47–58 років) із ПДП, які у 2015–2019 рр. перебували на лікуванні у клініці хірургії та малоінвазивних технологій ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та в багатопрофільній клінічній лікарні VITACENTER (м. Запоріжжя). Аналізували клінічні прояви захворювання, результати клініко-інструментального обстеження, методи хірургічного лікування, ускладнення та стан пацієнтів у віддаленому періоді. Усіх хворих обстежили, використовуючи лабораторні методи, всім виконали ендоскопічне і трансабдомінальне ультразвукове дослідження, КТ із внутрішньовенним контрастуванням, п'ятом хворим виконали ЕУД.

Шістьом хворим виконали панкреатодуоденальну резекцію, одному – резекцію шлунка за Більрот 2, один хворий відмовився від оперативного втручання. Патоморфологічне дослідження операційного матеріалу виконали в патологоанатомічному відділенні Запорізького обласного патологоанатомічного бюро. Парафінові зрізи для патогістологічного дослідження забарвлювали гематоксиліном та еозинном, аналізували в мікроскопі Leica DM2000Led (ФРН) із фотокамерою Leica MC190HD.

Результати

Передопераційний діагноз ПДП встановили у 7 (87,5 %) хворих, в 1 випадку до операції визначили попередній діагноз – кістозна пухлина голівки ПЗ. У 5 (62,5 %) пацієнтів визначили зловживання алкоголем і тютюнокуріння.

Усіх хворих обстежили, використовуючи сучасні методи променевої діагностики. На КТ-сканах виявляли специфічні ознаки ПДП – потовщену фіброзну пластину між голівкою ПЗ і ДПК, що вираженіша у

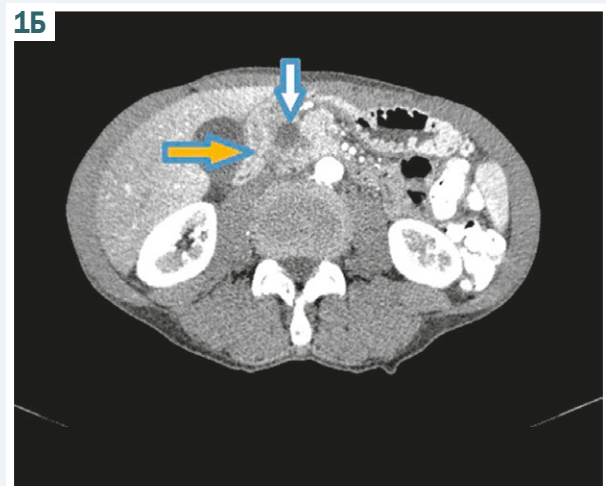
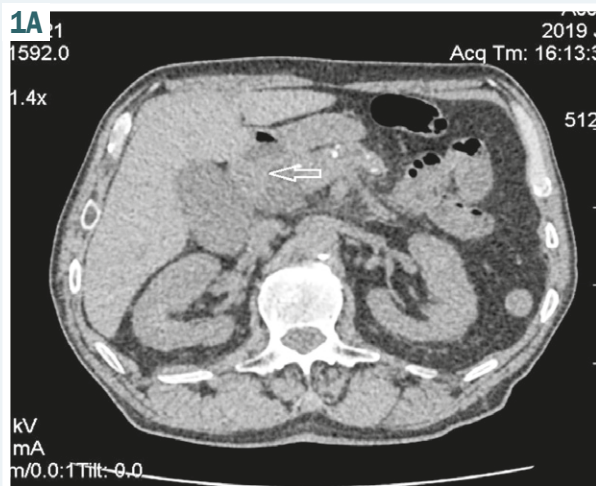


Рис. 1. А. КТ-скан хворого З. на парадуоденальний панкреатит у поєднанні з хронічним калькульозним панкреатитом. Потовщення фіброзної пластини між голівкою ПЗ і дванадцятипалою кишкою (позначено стрілкою). **Б.** КТ-скан хворого Л. на парадуоденальний панкреатит у поєднанні з хронічним калькульозним панкреатитом. У зоні панкреатодуоденальної борозни видно кісти, розділені септою на компартменти. Просвіт ДПК чітко не визначається (позначено стрілкою).

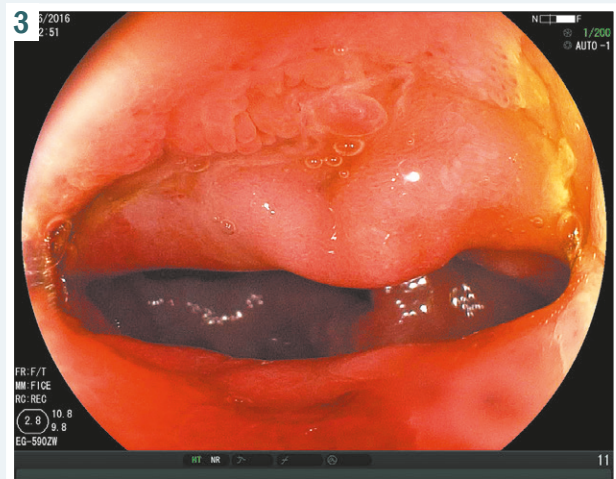
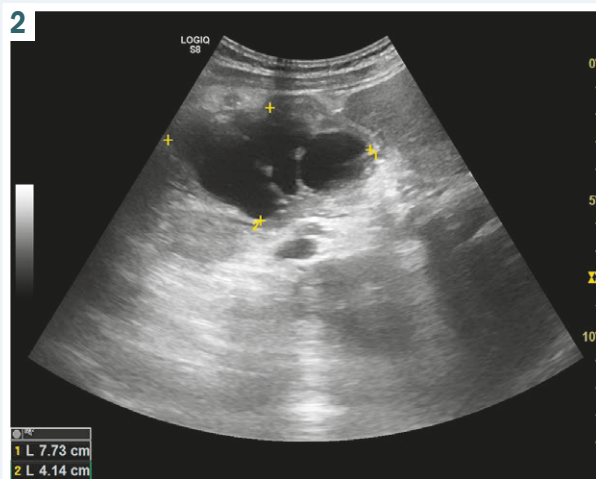


Рис. 2. Трансабдомінальне УЗД хворого Л. Маркерами позначено кістозне утворення у проєкції голівки підшлункової залози, наведені його розміри.

Рис. 3. Дуоденоскопія хворого А. Деформація зі стенозом дванадцятипалої кишки та наявність підслизового утворення.

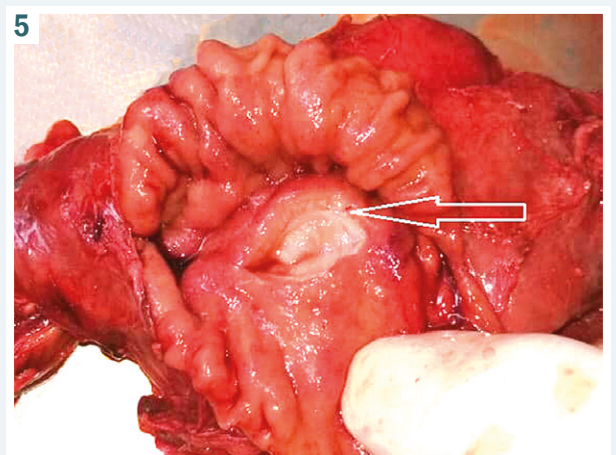


Рис. 4. Ендоскопічне ультразвукове дослідження хворого А. Потовщення та кістозна трансформація стінки дванадцятипалої кишки.

Рис. 5. Хірургічно видалений панкреатодуоденальний комплекс. Розрізана кістозна порожнина з щільними, фіброзно зміненими стінками на потовщеній медіальній стінці дванадцятипалої кишки (позначено стрілкою).

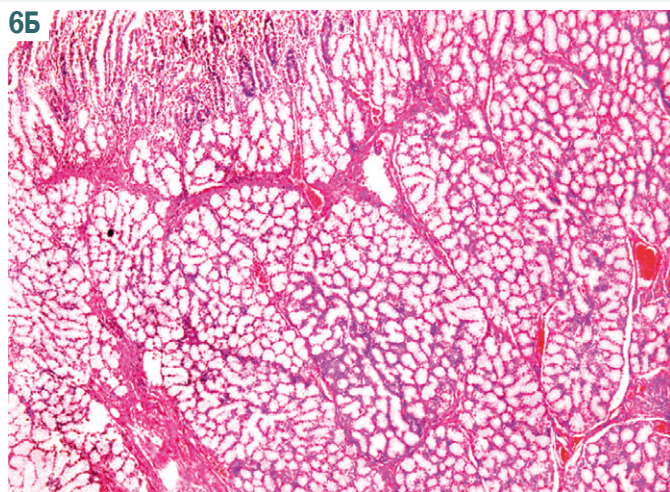
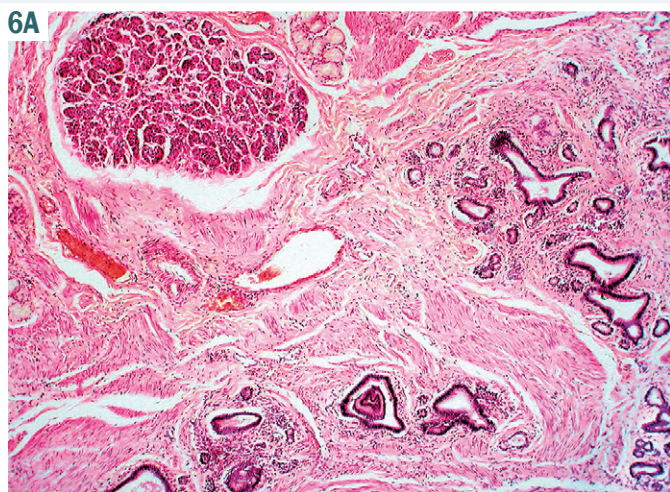


Рис. 6. А. Зона ектопії підшлункової залози у стінці дванадцятипалої кишки. У розвинутій сполучній тканині – частина ацинарної тканини підшлункової залози (зверху зліва) та кластери аномальних панкреатичних проток із перидуктальним хронічним запаленням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36. : ×200. Б. Гіперплазія залоз Бруннера над ектопією підшлункової залози у стінці дванадцятипалої кишки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.: ×100.

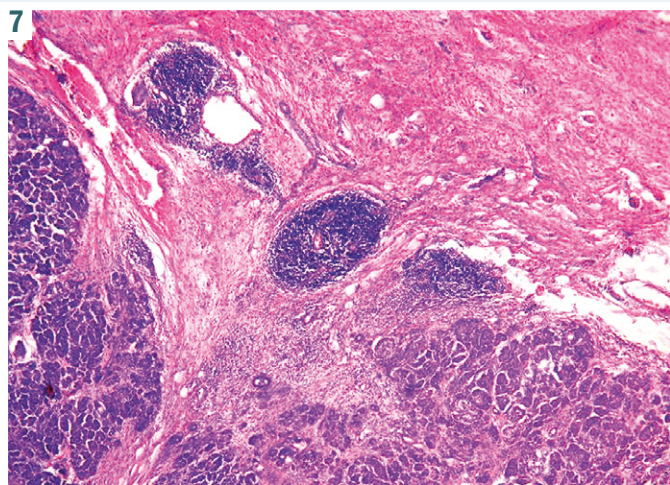


Рис. 7. Щільний фіброз у ділянці панкреатодуоденальної борозни (зверху справа), периваскулярні вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати, виразний пері- та інтралобулярний фіброз голівки підшлункової залози, підпаяної до дванадцятипалої кишки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.: ×100.

венозну фазу (рис. 1А), та наявність кістозних утворень у парадоденальній зоні (рис. 1Б).

Трансабдомінальне ультразвукове дослідження підтвердило характерні кістозні утворення у проекції голівки ПЗ (рис. 2).

Ендоскопічне дослідження показало деформацію зі стенозом або підслизове утворення в низхідній частині ДПК (рис. 3).

Специфічні та найінформативніші зміни ПДП визначили під час ЕУД – потовщення стінки ДПК із наявністю кістозних утворень (рис. 4).

Основні показання для хірургічного лікування – абдомінальний біль, дуоденальна непрохідність різного ступеня тяжкості, а також утрата ваги. Шістьом (75 %) хворим виконали панкреатодуоденальну резекцію, одному – паліативну резекцію шлунка за Більрот 2, один пацієнт після діагностики ПДП відмовився від оперативного лікування.

Протягом макроскопічного дослідження хірургічно видаленого органоконструксу в усіх хворих визначили потовщену стінку ДПК із рубцевими змінами та кістозними порожнинами (рис. 5), до якої сполучною тканиною щільно підпаяна голівка ПЗ.

Основна мікроскопічна ознака ПДП – наявність у фіброзно змінених, потовщених стінці ДПК вогнищ ацинарної тканини ПЗ і кластерів аномальних панкреатичних проток різного калібру з перидуктальним хронічним запаленням (рис. 6А). Пошуку цих безсумнівних ознак ПДП приділена особлива увага під час мікроскопічного дослідження хірургічно видаленого фрагмента ДПК. Ектопічна ПЗ у стінці ДПК протягом патогістологічного дослідження знайдена в 4 (57,2 %) випадках. Друга діагностична ознака – наявність у полях фіброзу, хронічного запалення кіст різного розміру, що виявили в усіх випадках. Визначили кісти, вистелені протоковим епітелієм (кістозна трансформація аномальних проток), та кісти без епітеліальної вистілки з потовщеними сполучнотканинними стінками (інкапсульовані вогнища ферментативно самозруйнованої тканини ПЗ у стінці ДПК із хронічним запаленням). Характерна мікроскопічна ознака ПДП – гіперплазія залоз Бруннера в зоні ектопії ПЗ (рис. 6Б), виявлена у 5 (62,5 %) хворих. Важливою ознакою ПДП є також наявність хронічного запалення та щільного фіброзу в ділянці панкреатодуоденальної борозни, хронічного запалення, пері- та інтралобулярного фіброзу голівки підшлункової залози, підпаяної до дванадцятипалої кишки (рис. 7), що підтвердили у 6 (75 %) хворих.

Ускладнення після панкреатодуоденальної резекції зареєстрували у 2 (28,5 %) хворих: гастростаз (тип В за ISGPS) і панкреатична фістула (тип В за ISGPF). В обох випадках не було потреби в повторних оперативних втручаннях. У віддаленому періоді спостерігали покращення стану 2 хворих зі стабілізацією ваги та поліпшенням функціонального стану за шкалами опитувальників SF-36 та EORTIC. В інших хворих період спостереження Follow-up не перевищував 1 рік.

Обговорення

Виразні метаболічні порушення внаслідок стенозу ДПК, нестерпний біль в епігастрії, втрата ваги – ос-

новні приводи для звернення хворих за медичною допомогою. Через недостатню обізнаність спеціалістів інструментальної діагностики з парадуоденальною патологією, її часто попередньо трактували як протокову аденокарциному підшлункової залози. Структурні зміни в groove-зоні, як уже відзначили, також достатньо варіабельні. За власним досвідом, вдалося виявити ектопічну ПЗ у стінці ДПК під час патогістологічного дослідження в 4 випадках. В інших пацієнтів, припускаємо, ацинарна тканина ектопованої ПЗ могла повністю зруйнуватися під час епізодів загострення запалення, на її місці залишилися кісти у стінці ДПК.

Треба визначитися з єдиними дефініціями клінічного діагнозу «парадуоденальний панкреатит», оскільки в фаховій літературі все ж застосовують різні поняття на позначення цього патологічного процесу. Термін «парадуоденальний панкреатит» тільки в загальних рисах окреслює патологічний процес у ділянці підкови ДПК, який візуалізується методами променевої діагностики. Досі не уточнені послідовність подій і механізм розвитку цього патологічного процесу, що пов'язаний насамперед з ектопією ПЗ у стінку ДПК. Імовірно, у стінці ДПК у зоні ектопії ПЗ виникає хронічне запалення з появою надалі кіст (протокових кіст через чимале розширення аномальних проток, ацинарних кіст через ферментативне саморуйнування ділянок ацинарної тканини). Хронічне запалення у стінці ДПК залучає в запальний процес прилеглу голівку ПЗ, тобто виникає запалення ектопованої ПЗ з утворенням кіст, яке поширюється та формує хронічний дуоденіт із наступним парадуоденальним панкреатитом голівки ПЗ.

Не можна виключати й інший варіант, коли у хворого на тривалий хронічний панкреатит із наявністю ектопії ПЗ у ДПК у запальний процес залучається ДПК у ділянці підкови, що спричиняє запалення ектопованої ПЗ із утворенням надалі дуктальних і ацинарних кіст у потовщеній стінці ДПК. В обох варіантах стінка ДПК у ділянці її підкови потовщується та деформується, у хворого виникають дуоденальна непрохідність різного ступеня тяжкості, абдомінальні болі.

Недостатньо вивчено операції при ПДП, альтернативні травматичній панкреатодуоденальній резекції, яка більше відповідає онкологічним принципам. Тому актуальними для клінічної панкреатології є наступні клінічні спостереження з діагностики та лікування патології підшлункової залози в ділянці підкови ДПК.

Висновки

1. Оптимальний метод діагностики парадуоденального панкреатиту – ендоскопічне ультразвукове дослідження, а його патоморфологічним підтвердженням є наявність у стінці дванадцятипалої кишки ектопованої панкреатичної тканини або кіст, хронічного запалення та фіброзу, гіперплазії залоз Бруннера, хронічного запалення в ділянці панкреатодуоденальної борозни, хронічного запалення та фіброзу у припаяній голівці підшлункової залози.

2. За даними фахової літератури та власним досвідом, найдоцільнішим методом хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту залишається панкреатодуоденальна резекція.

Перспективи подальших досліджень. Наведені спостереження можуть допомогти хірургам, які спеціалізуються в гепатобіліарній хірургії, та лікарям ультразвукової та комп'ютерної діагностики під час диференціювання парадуоденального панкреатиту від пухлинних та інших захворювань періампулярної зони дванадцятипалої кишки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2020

Відомості про авторів:

Ярешко В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії та малоінвазивних технологій, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-8159-3244](https://orcid.org/0000-0002-8159-3244)

Туманський В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії і судової медицини, проректор з наукової роботи, Запорізький державний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0001-8267-2350](https://orcid.org/0000-0001-8267-2350)

Міхєєв Ю. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії та малоінвазивних технологій, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; лікар-хірург, Багатопрофільна клінічна лікарня VITACENTER, м. Запоріжжя, Україна.

Кіосов О. М., асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-ендоскопіст, Багатопрофільна лікарня VITACENTER, м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0212-1549](https://orcid.org/0000-0002-0212-1549)

Стешенко А. О., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет; зав. ендоскопічного відділення, Багатопрофільна лікарня VITACENTER, м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0626-2533](https://orcid.org/0000-0002-0626-2533)

Ярешко Н. О., доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2405-2476](https://orcid.org/0000-0002-2405-2476)

Канаки А. В., лікар-патологоанатом, КУ «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро» Запорізької обласної ради, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9939-434X](https://orcid.org/0000-0002-9939-434X)

Information about authors:

Yarshko V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery and Minimally Invasive Technologies, SI "Zaporizhia Medical Academy of Post-graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Tumanskyi V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Vice-Rector for Research, Zaporizhzhia State Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Mikheiev Yu. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery and Minimally Invasive Technologies, SI "Zaporizhia Medical Academy of Post-graduate Education Ministry of Health of Ukraine"; Surgeon, Multidisciplinary Hospital VITACENTER, Zaporizhzhia, Ukraine.

Kiosov O. M., MD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University; Endoscopist, Multidisciplinary Hospital VITACENTER, Zaporizhzhia, Ukraine.

Steshenko A. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University; Head of the Endoscopic Department of Multidisciplinary Hospital VITACENTER, Zaporizhzhia, Ukraine.

Yarshko N. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Surgical Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kanaki A. V., MD, Pathologist, Communal Enterprise "Zaporizhzhia Regional Pathological Bureau" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

Сведения об авторах:

Ярешко В. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. хирургии и малоинвазивных технологий, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Туманский В. А., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, проректор по научной работе, Запорожский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Михеев Ю. А., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии и малоинвазивных технологий, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»; врач-хирург, Многопрофильная клиническая больница VITACENTER, г. Запорожье, Украина.

Киосов А. М., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет; врач-эндоскопист, Многопрофильная клиническая больница VITACENTER, г. Запорожье, Украина.

Стешенко А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет; зав. эндоскопическим отделением, Многопрофильная больница VITACENTER, г. Запорожье, Украина.

Ярешко Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Канаки А. В., врач-патологоанатом, КУ «Запорожское областное патологоанатомическое бюро» ЗОС, Украина.

Список літератури

- [1] Clinoradiological appraisal of 'paraduodenal pancreatitis': Pancreatitis outside the pancreas! / A. Arora, S. Rajesh, A. Mukund et al. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2015. Vol. 25, Iss. 3. P. 303-314. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.161467>
- [2] Gupta R., Williams G. S., Keough V. Groove pancreatitis: a common condition that is uncommonly diagnosed preoperatively. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2014. Vol. 28, Iss. 4. P. 181-182. <https://doi.org/10.1155/2014/947156>
- [3] Paraduodenal Pancreatitis / T. Muraki, G. E. Kim, M. D. Reid et al. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2017. Vol. 41, Iss. 10. P. 1347-1363. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000919>
- [4] Goldaracena N., McCormack L. A typical feature of groove pancreatitis. *HPB*. 2012. Vol. 14, Iss. 7. P. 487-488. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00469.x>
- [5] Adsay N. V., Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying «cystic dystrophy of heterotopic pancreas», «para-duodenal wall cyst», and «groove pancreatitis». *Seminars in diagnostic pathology*. 2004. Vol. 21, Iss. 4. P. 247-254. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2005.07.005>
- [6] Cystic dystrophy of the duodenal wall is not always associated with chronic pancreatitis / R. Pezzilli, D. Santini, L. Calculli et al. *World journal of gastroenterology*. 2011. Vol. 17, Iss. 39. P. 4349-4364. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i39.4349>
- [7] Дуоденальная дистрофия: междисциплинарная проблема / Л. В. Винокурова, И. Е. Хатьков, Р. Е. Израйлов и др. *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 2. С. 71-74. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688271-74>
- [8] Cystic dystrophy of the duodenal wall in the heterotopic pancreas: radiopathological correlations / M. P. Vullierme, V. Vilgrain, J. F. Fléjou et al. *Journal of computer assisted tomography*. 2000. Vol. 24, Iss. 4. P. 635-643. <https://doi.org/10.1097/00004728-200007000-00023>
- [9] Paraduodenal pancreatitis as an uncommon cause of gastric outlet obstruction: A case report and review of the literature / S. Larjani, V. R. Bruckschwaiger, L. A. Stephens et al. *International journal of surgery case reports*. 2017. Vol. 39. P. 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.07.043>
- [10] Groove pancreatitis vs. pancreatic adenocarcinoma: A review of 8 cases / F. Sánchez-Bueno, G. Torres Salmerón, J. de la Peña Moral et al. *Cirugia Espanola*. 2016. Vol. 94, Iss. 6. P. 346-352. [in Spanish]. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.02.011>
- [11] Pancreatoduodenectomy for groove pancreatitis Report of two cases / L. Fregoli, M. Palmeri, L. De Napoli et al. *Annali italiani di chirurgia*. 2016. Vol. 87. P. 433-437.
- [2] Gupta, R., Williams, G. S., & Keough, V. (2014). Groove pancreatitis: a common condition that is uncommonly diagnosed preoperatively. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 28(4), 181-182. <https://doi.org/10.1155/2014/947156>
- [3] Muraki, T., Kim, G. E., Reid, M. D., Mittal, P., Bedolla, G., Memis, B., ... Adsay, V. (2017). Paraduodenal Pancreatitis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41(10), 1347-1363. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000919>
- [4] Goldaracena, N., & McCormack, L. (2012). A typical feature of groove pancreatitis. *HPB*, 14(7), 487-488. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00469.x>
- [5] Adsay, N. V., & Zamboni, G. (2004). Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Seminars in diagnostic pathology*, 21(4), 247-254. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2005.07.005>
- [6] Pezzilli, R., Santini, D., Calculli, L., Casadei, R., Morselli-Labate, A. M., Imbrogno, A., Fabbri, D., Taffurelli, G., Ricci, C., & Corinaldesi, R. (2011). Cystic dystrophy of the duodenal wall is not always associated with chronic pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 17(39), 4349-4364. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i39.4349>
- [7] Vinokurova, L. V., Khatkov, I. E., Izrailov, R. E., Bordin, D. S., Dubtsova, E. A., Nikolskaya, K. A., Agafonov, M. A., & Andrianov, A. V. (2016). Duodenalnaya distrofiya: mezhdistsiplinarnaya problema [Duodenal dystrophy: An interdisciplinary problem]. *Terapevticheskii Arkhiv*, 88(2), 71-74. [in Russian]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688271-74>
- [8] Vullierme, M. P., Vilgrain, V., Fléjou, J. F., Zins, M., O'Toole, D., Ruszniewski, P., Belghiti, J., & Menu, Y. (2000). Cystic dystrophy of the duodenal wall in the heterotopic pancreas: radiopathological correlations. *Journal of computer assisted tomography*, 24(4), 635-643. <https://doi.org/10.1097/00004728-200007000-00023>
- [9] Larjani, S., Bruckschwaiger, V. R., Stephens, L. A., James, P. D., Martel, G., Mimeault, R., Balaa, F. K., & Bertens, K. A. (2017). Paraduodenal pancreatitis as an uncommon cause of gastric outlet obstruction: A case report and review of the literature. *International journal of surgery case reports*, 39, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.07.043>
- [10] Sánchez-Bueno, F., Torres Salmerón, G., de la Peña Moral, J., Ortiz Ruiz, E., Fuster Quiñonero, M., Gutiérrez Zárata, W. V., Claver Valderas, M. A., & Parrilla Paricio, P. (2016). Groove pancreatitis vs. pancreatic adenocarcinoma: A review of 8 cases. *Cirugia espanola*, 94(6), 346-352. [in Spanish]. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.02.011>
- [11] Fregoli, L., Palmeri, M., De Napoli, L., De Marco, S., Pelosini, M., Bertolucci, A., Galatioto, C., Cengeli, L., & Chiarugi, M. (2016). Pancreatoduodenectomy for groove pancreatitis Report of two cases. *Annali italiani di chirurgia*, 87, 433-437.

References

- [1] Arora, A., Rajesh, S., Mukund, A., Patidar, Y., Thapar, S., Arora, A., & Bhatia, V. (2015). Clinoradiological appraisal of 'paraduodenal pancreatitis': Pancreatitis outside the pancreas! *The Indian journal of radiology & imaging*, 25(3), 303-314. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.161467>

Клінічний випадок вторинного остеопорозу у пацієнта з неспецифічним виразковим колітом

Л. В. Журавльова  *A,E,F, Ю. К. Сікало  A,B,C,D, М. О. Олійник  A,B,C,D

Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Захворюваність і поширеність хронічних запальних хвороб шлунково-кишкового тракту невпинно зростає в усіх регіонах світу. Целиакию, хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт діагностують у найпродуктивніший період життя, ці патології суттєво обмежують його якість, порушують психоемоційний стан і соціальний статус пацієнта. З-поміж позакишкових проявів хронічних захворювань тонкого та товстого кишківника найактуальнішим є остеопороз, який асоціюється з підвищеним ризиком переломів.

Мета роботи – описати клінічний випадок вторинного остеопорозу на тлі тривалого перебігу неспецифічного виразкового коліту, висвітлити проблеми моніторингу, лікування та можливі шляхи їхнього вирішення.

Результати. Описано клінічний випадок розвитку важкого вторинного остеопорозу у хворого на неспецифічний виразковий коліт. Визначальними у втраті кісткової маси в цих хворих є хронічне запалення слизової оболонки, порушення ентерального всмоктування та глюкокортикоїдна терапія. Актуальні засоби моніторингу розвитку остеопорозу у групах ризику – визначення індивідуального ризику переломів FRAX[®], регулярний клініко-лабораторний контроль і денситометрія. Сучасне лікування вторинного остеопорозу має бути персоналізованим, із належним контролем за перебігом основного захворювання.

Висновки. Клінічний випадок підтвердив необхідність наступних популяційних проспективних досліджень для створення діагностичних і лікувальних алгоритмів, які б допомогли в наданні персоналізованої терапії пацієнтам із хворобами шлунково-кишкового тракту, яким загрожує остеопороз і переломи в молодому віці.

Ключові слова:
клінічний випадок, остеопороз, виразковий коліт.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 423-430

*E-mail:
prof.zhuravlyova@gmail.com

Clinical case of secondary osteoporosis in patient with ulcerative colitis

L. V. Zhuravlyova, Yu. K. Sikalo, M. O. Oliinyk

The incidence and prevalence of chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract has been steadily increasing recently in all regions of the world. Celiac disease, Crohn's disease and non-specific ulcerative colitis, among others, are diagnosed during the most productive period of life, which significantly limits its quality, as well as violate the patient's psycho-emotional state and social status. Among the intestinal manifestations of chronic diseases of the small and large intestine, the osteoporosis is most relevant, and associated with an increased risk of fractures.

Aim. To describe the clinical case of secondary osteoporosis in patient with a long course of nonspecific ulcerative colitis, to cover the problem of monitoring, treatment and possible solutions.

Results. The clinical case of development of severe secondary osteoporosis in a patient with non-specific ulcerative colitis is presented. Determinants of bone loss in this category of patients are chronic inflammation of the mucous membrane, impaired enteral absorption and glucocorticoid therapy. Current risk monitoring tools for osteoporosis in risk groups are the determination of individual risk of fractures FRAX[®], regular clinical laboratory monitoring and densitometry. Current treatment of secondary osteoporosis should be personalized with proper control over the course of the underlying disease.

Conclusion. The described clinical case demonstrates a need for further population-based prospective studies to create diagnostic and therapeutic algorithms. These algorithms could help provide personalized therapy to patients with gastrointestinal diseases in group of osteoporosis and fractures risk at a young age.

Key words:
clinical case, osteoporosis, colitis.

Pathologia
2020; 17 (3), 423-430

Клинический случай вторичного остеопороза у пациента с неспецифическим язвенным колитом

Л. В. Журавлёва, Ю. К. Сикало, М. А. Олейник

Заболеваемость и распространенность хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта растет во всех регионах мира. Целиакию, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит диагностируют в наиболее продуктивный период жизни, эти патологии значительно ограничивают ее качество, нарушают психоэмоциональное состояние и социальный статус пациента. Среди внекишечных проявлений хронических заболеваний тонкого и толстого кишечника наибольшую актуальность имеет остеопороз, который ассоциируется с повышенным риском переломов.

Цель работы – описать клинический случай вторичного остеопороза на фоне длительного течения неспецифического язвенного колита, осветить проблемы мониторинга, лечения и возможные пути их решения.

Ключевые слова:
клинический случай, остеопороз, язвенный колит.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 423-430

Результати. Представлен клінічний випадок розвитку важкого вторинного остеопорозу у хворого з неспецифічним язвенним колітом. Определяющие в потере костной массы этих больных – хроническое воспаление слизистой оболочки, нарушение энтерального всасывания и прием глюкокортикоидов. Актуальными средствами мониторинга развития остеопороза в группах риска являются определение индивидуального риска переломов FRAX®, регулярный клинико-лабораторный контроль и денситометрия. Современное лечение вторичного остеопороза должно носить персонализированный характер с надлежащим контролем за течением основного заболевания.

Выводы. Клинический случай демонстрирует необходимость дальнейших популяционных проспективных исследований для создания диагностических и лечебных алгоритмов, что помогут в предоставлении персонализированной терапии пациентам с болезнями желудочно-кишечного тракта, которым грозит остеопороз и переломы в молодом возрасте.

Кількість пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями тонкого та товстого кишківника прогресивно збільшується. Найактуальнішими і в медичному, й соціально-економічному аспекті є целиакія, хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт, оскільки вони асоціюються з низькою якістю життя, чималою захворюваністю та високою частотою ускладнень, потребують тривалої госпіталізації та хірургічних втручань [1,2].

У світі поширеність запальних захворювань кишківника становить майже 396 випадків на 100 000 населення за рік (близько 1,3 % популяції), не залежить від статі чи регіону проживання, але залежить від вікових і соціально-демографічних характеристик [3,4]. Повідомляють про 10–15 % хворих із невизначеним запальним захворюванням кишківника, для якого жоден діагноз не може бути підтверджений на основі стандартних діагностичних процедур, включаючи колоноскопію, КТ-, МРТ-, УЗД-візуалізацію, лабораторні тести та біопсію [5]. У таких пацієнтів однаково висока частота кишкових, позакишкових проявів. Також ситуація часто ускладнюється нецільовим та/чи безконтрольним прийманням лікарських засобів (наприклад, стероїдів), що підвищує ризики побічних ефектів від них.

З-поміж частих віддалених ускладнень хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) варто відзначити остеопороз. Повідомляють, що остеопороз діагностують у 19–42 % хворих із запальними захворюваннями кишечника, у 15–22 % – у разі розвитку целиакії [6].

Як окрема нозологічна одиниця остеопороз – надзвичайно актуальна медико-соціальна проблема, особливо в умовах глобального старіння популяції. Остеопороз – найпоширеніше хронічне метаболічне захворювання кісткової системи, яке вражає понад 200 млн осіб, характеризується зменшенням міцності кісток унаслідок зниження їхньої мінеральної щільності та порушення мікроархітекtonіки, що призводить до підвищеної ламкості та високого ризику переломів.

Відомо, що жінки в постменопаузі більш схильні до переломів кісток порівняно з чоловіками внаслідок генетичної різниці міцності скелету й через особливості гормонального стану. У демографічній структурі всіх переломів у світі частка чоловіків становить 29 %. Крім того, чоловіки мають більшу захворюваність і смертність після перелому порівняно з жінками, оскільки рідше отримують патогенетичне лікування [7].

Вторинний остеопороз виникає на тлі розвитку основного захворювання або приймання окремих лікарських засобів. У численних дослідженнях пока-

зано: майже 30 % жінок у постменопаузальному віці та 50–80 % чоловіків мають чинники, що зумовлюють розвиток вторинного остеопорозу [8]. З-поміж медичних причин вторинного остеопорозу розрізняють ендокринопатії (гіпертиреоз, гіпонадизм, гіпопітуїтаризм, первинний гіперпаратиреоз, цукровий діабет, розлади харчової поведінки, дефіцит гормону росту та акромегалія), шлунково-кишкові розлади (целиакія, запальні захворювання кишечника, шунтування шлунка, гемохроматоз, хронічні захворювання печінки), гематологічні порушення (моноклональна гамопатія невизначеного генезу, множинна мієлома, системний мастоцитоз, бета-таласемія), аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, анкілозивний спондиліт, розсіяний склероз), ниркова недостатність (ацидоз ниркових каналців, хронічна хвороба нирок), вживання медикаментів (глюкокортикоїди (ГК), гормони щитоподібної залози, протипухлинні та протисудомні препарати, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиретровірусна терапія, гепарин, фуросемід, інгібітори протонної помпи) [9].

Факторами, що спричиняють розвиток остеопорозу, вважають також надмірне споживання алкоголю та напоїв із кофеїном, куріння, відсутність достатньої фізичної активності.

За результатами метааналізу, пацієнти з хронічними запальними захворюваннями ШКТ мають підвищений ризик розвитку переломів, загальна частота яких становить 1/100 пацієнто-років [10]. У низці популяційних досліджень показано незначущі відмінності за показником ризику переломів залежно від ураження, що домінує, статі чи віку пацієнтів. Так, за наявності хвороби Крона та виразкового коліту коефіцієнт ризику переломів хребців становив 6,7 і 2,4 відповідно; у жінок – 2,5, чоловіків – 0,6. Виявлено також незначне підвищення ризику переломів у пацієнтів літнього віку порівняно з контролем [11].

У патофізіології розвитку вторинного остеопорозу при запальних захворюваннях ШКТ розрізняють кілька напрямів [12]. Серед них хронічне запалення слизової оболонки, що є основним патогенетичним чинником, який призводить до втрати кісткової маси. Рецепторний активатор системи ядерного фактора-кВ-ліганда (RANKL) – остеопротегерин (OPG) відіграє вирішальну роль у метаболізмі кісткової тканини. RANKL активує остеокласти і стимулює резорбцію кістки, а OPG блокує утворення остеокластів. Системне вивільнення прозапальних цитокінів, як-от IL-1, IL-6, IL-7, IL-17 і TNF-альфа, а також зниження передачі сигналів Wnt збільшують відношення RANKL до OPG, спричиняючи

остеокластерну активність, що зумовлює збільшення резорбції кістки та зміни її метаболізму.

Порушення ентерального всмоктування через хронічне запалення слизової оболонки та/або неповноцінне харчування зі зменшенням абсорбції кальцію і вітаміну D – чинники розвитку остеопорозу в таких хворих.

Інші фактори, як-от терапія ГК, також важливі в розвитку остеопорозу. Медикаментозна терапія ГК призводить інгібування реплікації та диференціювання остеобластів, посилює апоптоз остеобластів і резорбцію кісткової тканини шляхом індукції RANK-ліганду та макрофаг-стимулюючого фактора. ГК зумовлюють зниження секреції гормону росту й вивільнення гонадотропіну. Дисбаланс статевих гормонів, асоційований із гіпогонадізмом, призводить до пригнічення проліферації та диференціювання остеобластів із порушенням передавання сигналів до остеокластів, стимулюючи резорбцію кістки. ГК також пригнічують абсорбцію кальцію, опосередковану вітаміном D, викликають зниження вмісту кальцію в сироватці, спричиняють підвищення рівня сироваткового паратгормона. Гіперпаратиреоз викликає збільшення експресії RANK-ліганду клітинами попередників остеобластів, посилюючи опосередковану остеокластами резорбцію кістки.

Вчасна діагностика вторинного остеопорозу ускладнюється тим, що він часто проявляється лише на етапі розвитку перелому, який найчастіше виникає у хребті, стегнах і кістках передпліччя. Інші неспецифічні клінічні прояви – зниження росту, грудний кіфоз, біль у спині різного ступеня тяжкості. Однак часто компресійні переломи хребців мають безсимптомний перебіг. Тому залишається важливим ретельний анамнез і фізикальне обстеження пацієнтів із гастроентерологічною патологією як групи високого ризику щодо виявлення вторинного остеопорозу для призначення патогенетичного лікування.

Мета роботи

Описати клінічний випадок вторинного остеопорозу на тлі тривалого перебігу неспецифічного виразкового коліту, висвітлити проблеми моніторингу, лікування та можливі шляхи їхнього вирішення.

Клінічний випадок

Хворий К., 55 років, у березні 2019 р. надійшов у ревматологічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» зі скаргами на постійні болі в кульшових, колінних, ліктьових, плечових суглобах, які посилювалися під час рухів, а також оніміння пальців ніг, періодичні судороги в литкових м'язах, діарею до 10 разів на добу без патологічних домішок, періодичну печію, зниження апетиту, шум у вухах, виражену загальну слабкість. Погіршення стану спостерігає протягом 2 тижнів, пов'язує з вірусною інфекцією.

З анамнезу відомо, що суглобовий синдром турбує з жовтня 2012 р., коли на тлі загострення гастропатології з'явилися болі в колінних суглобах, потім виникли болі в ліктьових і плечових суглобах, інтенсивність болю збільшувалась. У зв'язку з цим у грудні 2012 р.

хворого госпіталізували в ревматологічне відділення ОКЛ, встановили діагноз: первинний поліостеоартроз з ураженням колінних суглобів (рентгенологічно I ст.), ПФС I ст.; тотальний неспецифічний виразковий коліт, середньотяжкого ступеня в активній фазі; знижене харчування I ст.; вторинний остеопороз, важкий перебіг (рентгенологічно компресійні переломи тіл хребців Th8, Th10). Пацієнт отримував протизапальне та відновлювальне лікування: мелоксикам, еторикоксиб, глюкозаміну сульфат, вітамін D, кальцій, АТФ, комплекс вітамінів групи В, фізіотерапію. Визначили поліпшення стану пацієнта.

За направленням ревматолога в лютому 2013 р. зробив денситометрію поперекового відділу хребта, яка підтвердила важкий перебіг остеопорозу (мінеральна щільність кісткової тканини – 0,650 г/см²; Т-показник – 4,0 SD). Однак, зважаючи на відсутність суб'єктивних скарг щодо кістково-м'язової системи, до березня 2019 р. з приводу суглобового синдрому за медичною допомогою не звертався, під час загострень самостійно приймав симптоматичне лікування, епізодично – вітамін D3, кальцій.

Анамнез життя без особливостей. Вживання алкоголю заперечує, курить. У 2011 р. діагностували неспецифічний виразковий коліт (НВК) у гастроентерологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні. Кишкові розлади різної інтенсивності до цього турбували протягом 4 років, що може свідчити про пізню діагностику коліту. Перебуває під спостереженням у гастроентеролога за місцем проживання, отримує лікування ГК метипредом 4 мг на добу. З 2012 р. має інвалідність III групи через гастропатологію. Не працює. Сімейний анамнез – перелом шийки стегнової кістки в матері.

Під час огляду та фізикального обстеження визначили: загальний стан задовільний, температура тіла нормальна, астенічної статури, зниженого харчування (індекс маси тіла – 18,9). Шкірні покриви чисті, звичайного кольору, периферичних набряків немає. Гіпотрофія м'язів кінцівок. Помірна деформація колінних суглобів з артралгіями при пальпації, суттєвим обмеженням рухів у правому колінному суглобі, помірним обмеженням руху в лівому колінному суглобі. Візуально плечові, кульшові суглоби не змінені, артралгії при пальпації, обсяг рухів істотно обмежений у правому кульшовому суглобі, помірно обмежений у лівому кульшовому, плечових суглобах. ЧДР – 16 за хвилину, під час аскультації легенів хрипів немає. ЧСС – 72 за хвилину, аускультация серця: тони ясні, короткий систолічний шум на верхівці, в т. Боткіна. Артеріальний тиск – d/s 120/80 мм рт. ст. Язик вологий, чистий. Живіт м'який, дещо роздутий, помірно болючий при пальпації в усіх відділах. Нижній край печінки – по краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні виділення без особливостей.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень: у клінічному аналізі крові – низький вміст еритроцитів ($3,92 \times 10^{12}/л$) і гемоглобіну (108 г/л), знижений кольоровий показник (0,79); кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула – у межах вікової норми ($7,2 \times 10^9/л$, нейтрофіли 63,6 %, еозинофіли 1,2 %, лімфоцити 28,8 %, моноцити 3,4 %).

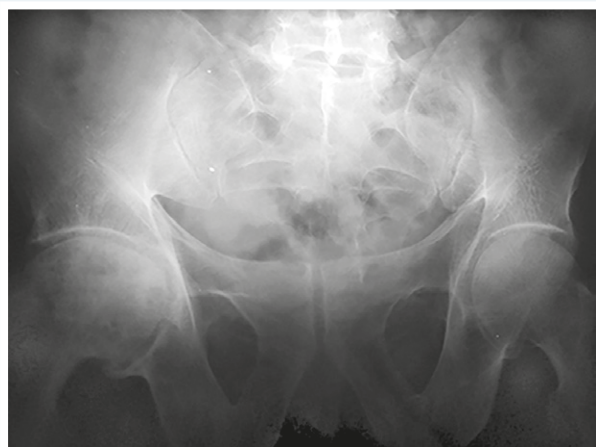


Рис. 1. Рентгенографія кісток таза пацієнта К.

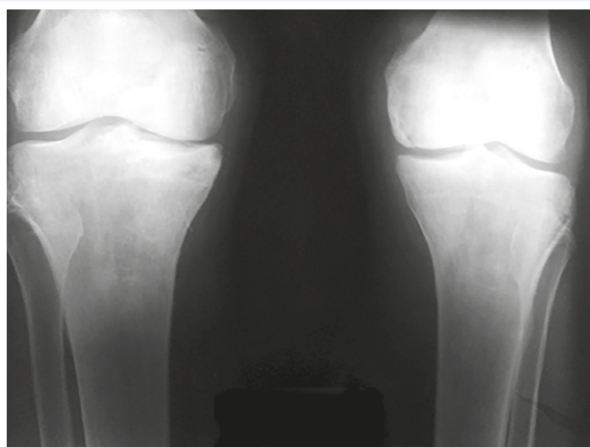


Рис. 2. Рентгенографія колінних суглобів пацієнта К.

Таблиця 1. Біохімічний профіль пацієнта

Показник, одиниці вимірювання	Значення	Референтні значення норми [13]
Серомукоїди, Од/л	207,0	до 5,0
Церулоплазмін, г/л	0,25	чоловіки: 0,15–0,30; жінки: 0,16–0,45
СРБ, мг/л	негативний	до 5,0
Сечова кислота, мкмоль/л	313,9	чоловіки: 202,3–416,5 жінки: 142,8–339,2
RW	негативний	негативний
Загальний білок, г/л	64,7	60,0–80,0
Загальний холестерин, ммоль/л	4,15	до 5,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,07	до 2,26
ЛПВЩ, ммоль/л	1,59	понад 1,45
ЛПНЩ, ммоль/л	2,07	до 2,59
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,49	0,26–1,00
Коефіцієнт атерогенності	1,6	до 3,0
АСТ, Од/л	37,3	жінки: до 33,0 чоловіки: до 41,0
АЛТ, Од/л	20,0	жінки: до 33,0 чоловіки: до 41,0
Білірубін загальний, мкмоль/л	7,5	до 21,0
Креатинін, мкмоль/л	66,4	жінки: 44,0–80,0; чоловіки: 62,0–106,0
Сечовина, ммоль/л	6,7	2,76–8,07
Глюкоза плазми, ммоль/л	4,15	4,11–5,89
Калій, ммоль/л	4,6	3,5–5,1
Натрій, ммоль/л	142,8	136,0–145,0
Хлор, ммоль/л	115,3	98,0–107,0
Залізо, мкмоль/л	11,0	5,83–34,50
Кальцій загальний, ммоль/л	2,09	2,15–2,50
Іонізований кальцій, ммоль/л	1,09	1,16–1,32
Фосфор, ммоль/л	1,49	0,81–1,45
25-гідроксивітамін D, нг/мл	25,0	30,00–50,00

лімфоцити 25,6 %, моноцити 9,2 %, базофіли 0,4 %), ШОЕ підвищена (14 мм/г). Наведені зміни відповідають гіпохромній анемії.

Результати біохімічного аналізу крові наведені в таблиці 1.

У цьому біохімічному профілі спостерігали порушення кальцій-фосфорного обміну зі зниженим метаболізмом вітаміну D унаслідок хронічного порушення травлення, що є одним із маркерів остеопорозу.

Гіперхлоремія при нормальних інших показниках водно-електролітного стану, ймовірно, має транзиторий характер, є наслідком тривалої діареї. Істотне підвищення серомукоїдів свідчить про наявність хронічного запального процесу.

У клінічному аналізі сечі виявили мікроальбумінурію (білок – 0,14 г/л); у трисклянковій пробі зміни зберігаються в усіх порціях (1 порція: білок – 0,049 г/л, лейкоцити – 1–2 у полі зору, еритроцити не виявлені; 2 порція: білок – 0,048 г/л, лейкоцити – 1–2 у полі зору, еритроцити не виявлені; 3 порція: білок – 0,049 г/л, лейкоцити – 2–4 у полі зору, еритроцити не виявлені). Ці зміни підтверджують наявність нефропатії.

Зміни в копрограмі відповідають помірним порушенням травлення (форма – неоформлений; консистенція м'яка; колір – світло-коричневий; реакція на приховану кров негативна; м'язові волокна: незмінені – небагато, перетравлені – помірною кількістю; клейковина – небагато; жир нейтральний – небагато; найпростіші та гельмінти не виявлені).

У результаті колоноскопії в пацієнта виявили ознаки тотального неспецифічного виразкового коліту, мінімального ступеня активності.

ЕКГ – синусовий ритм, порушення процесів реполяризації міокарда.

УЗД органів черевної порожнини: ознаки дифузної патології паренхіми печінки. Утворення в печінці за структурою найбільше відповідають гемангіомам. Ознаки хронічного холециститу. Ознаки дифузійної патології паренхіми нирок з явищами хронічного двобічного піелонефриту; СКД.

На рентгенографії кісток таза визначили остеосклероз, крайові кісткові розростання замикальних пластин правого кульшового суглоба, субхондральний склероз, кістоподібну перебудову кісткової структури голівки стегнової кістки; ознаки остеопорозу, крижово-клубові з'єднання без особливостей. Висновок: деформувальний артроз правого кульшового суглоба II–III ст. (рис. 1). На рентгенографії колінних суглобів виявили деформацію, загострення замикальних пластин суглобів; в епіметафізах великогомілкових кісток – ділянки звапнення кісткового мозку, ознаки

остеопорозу, що підтверджує наявність деформувального артрозу обох колінних суглобів II ст. (рис. 2).

На рентгенографії грудного відділу хребта виявлені компресійні переломи тіл хребців Th8, Th9, Th10. За результатами денситометрії поперекового відділу хребта (рис. 3), мінеральна щільність кісткової тканини виявилась істотно зниженою, становила 0,645 г/см² (Z-показник –3,6 SD; T-показник –4,1 SD), що відповідає важкому остеопорозу.

У пацієнта остеопороз підтверджено інструментально в 2013 р., тому визначали динаміку перебігу патології. За даними DXA, протягом 6 років мінеральна щільність кісткової тканини пацієнта зменшилась тільки на 0,8 %, тобто залишилась без змін (рис. 4).

Отже, спостерігали швидкий розвиток остеопорозу в чоловіка середнього віку за наявності поєднаних факторів ризику впродовж відносно короткого часу. Період від первинних кишкових розладів до встановлення діагнозу неспецифічного виразкового коліту з призначенням ГК-терапії та виявленням важкого остеопорозу – майже 5 років. Відсутність прогресування остеопорозу протягом наступних 6 років може бути асоційована, на нашу думку, з адекватною патогенетичною протизапальною терапією коліту.

За результатами обстеження хворого К. встановили діагноз: первинний поліостеоартроз з ураженням правого кульшового суглоба (рентгенологічно II–III ст.), правого колінного суглоба (рентгенологічно II ст. за Kellgren), ПФС II ст., лівого колінного суглоба, ПФС I ст.; остеопороз змішаного ґенезу (неспецифічний виразковий коліт, ГК-індукований), тяжкого ступеня; тотальний неспецифічний виразковий коліт, легкого ступеня у фазі мінімальної активності, хронічний безперервний перебіг; хронічний некалькульозний холецистит, стадія ремісії; гемангіоми печінки; хронічний пієлонефрит, стадія ремісії.

На час перебування у стаціонарі пацієнт отримувач таке лікування суглобового синдрому: мелоксикам, глюкозаміну сульфат, вітамін D, кальцій; встановили поліпшення стану. З приводу НВК отримувач пероральний месалазин; ініційовано редукцію дози метипреду до повного скасування за 1 тиждень. Склали протокол лікування остеопорозу деносуабом.

Обговорення

Незважаючи на несприятливі наслідки остеопорозу, асоційовані з переломами (біль, інвалідність і зниження якості життя), діагностику цього стану часто ігнорують і недооцінюють на практиці, зокрема і при захворюваннях ШКТ. У клінічному випадку, який описали, пацієнт за 7 років після встановлення діагнозу важкого остеопорозу не отримувач патогенетичне лікування, що спричинило виникнення патологічних нетравматичних переломів тіл хребців, збільшення кількості яких є питанням часу. Для прогнозування 10-річного абсолютного ризику остеопоротичних переломів пацієнта К., застосували українську модель калькулятора FRAX® [14] (без включення показників денситометрії). Алгоритм FRAX® дає можливість оцінити індивідуальний ризик переломів на підставі наявних клінічних факторів ризику в поєднанні з да-

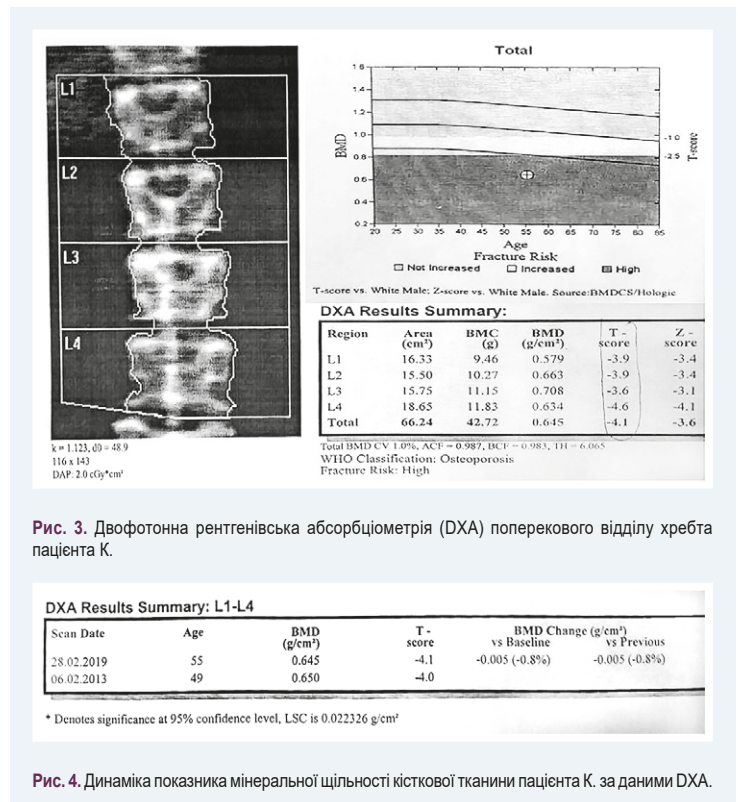


Рис. 3. Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія (DXA) поперекового відділу хребта пацієнта К.

DXA Results Summary: L1-L4

Scan Date	Age	BMD (g/cm ²)	T-score	BMD Change (g/cm ²) vs Baseline	BMD Change (g/cm ²) vs Previous
28.02.2019	55	0.645	-4.1	-0.005 (-0.8%)	-0.005 (-0.8%)
06.02.2013	49	0.650	-4.0		

* Denotes significance at 95% confidence level, LSC is 0.022326 g/cm²

Рис. 4. Динаміка показника мінеральної щільності кісткової тканини пацієнта К. за даними DXA.

ними денситометрії шийки стегнової кістки чи без них. Так, у пацієнта К. визначили високий персональний ризик великого остеопоротичного перелому (18 %), проксимального перелому стегна (7,3 %).

Треба наголосити, що обов'язкового скринінгу на остеопороз, крім пацієнтів із захворюваннями ШКТ, потребують пацієнти з ендокринопатіями, аутоімунними, гематологічними захворюваннями, нефропатіями, а також ті, які отримують остеопороз-асоційовані лікарські засоби. Дослідження для первинного скринінгу, що охоплюють увесь спектр патологій із груп ризику, наведено в таблиці 2.

Діагноз остеопорозу визначають за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), якщо T-показник становить менше ніж або дорівнює -2,5 стандартних відхилень (SD), або якщо в пацієнта були низькотравматичні переломи [7].

Ефективне лікування вторинного остеопорозу передусім має бути спрямоване на усунення всіх чинників, що лежать в основі його розвитку: відновлення запасів вітаміну D і кальцію в осіб із дефіцитом, замісна терапія гіпогонадізму, зниження дози ГК, якщо це можливо, корекція метаболічних порушень або мальабсорбції тощо. До обов'язкових нефармакологічних заходів у разі виявлення остеопорозу належать раціональне харчування та вправи з навантаженням, які стимулюють формування кісток. Неохідно заохочувати також до відмови від куріння та вживання алкоголю [15].

Нині для більшості захворювань немає конкретних керівних принципів, алгоритмів діагностики й лікування вторинного остеопорозу, тому у практичній діяльності більшість спеціалістів дотримуються рекомендацій щодо ведення первинного остеопорозу. Виняток –

Таблиця 2. Рекомендовані дослідження для скринінгу вторинного остеопорозу

Дослідження	Інтерпретація
Загальний аналіз крові	ознаки запалення, анемія
Біохімічна панель	ознаки запалення, диспротеїнемія
Сироватковий тестостерон	зниження
Естрадіол	зниження
ЛГ і пролактин	підвищення
Феритин	підвищення
Кальцій	зниження
Фосфор	підвищення
Альбумін	зниження
Лужна фосфатаза	підвищення
25-гідроксिवітамін D	зниження
Добова кальційурія	підвищення
Електрофорез білків сироватки і сечі	диспротеїнемія
Паратиреоїдний гормон	підвищення
Тиреотропний гормон (ТТГ)	підвищення
Антитіла до тканинної трансглутамінази	діагностика целіакії
Дексаметазоновий тест або 24-годинний вільний кортизол	діагностика гіперкортицизму
Маркери резорбції і формування кісткової тканини	змінені
Рентгенологічне дослідження для пошуку переломів хребців(попереківий і грудний відділи хребта)	наявність переломів
Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія (DXA)	t-показник $\leq -2,5$ Sd

ГК-індукований і вторинний до злоякісних новоутворень остеопороз, для яких розроблені та впроваджені міжнародні протоколи [16,17]. Крім того, не всі препарати для лікування остеопорозу зареєстровані для використання в чоловіків, тому пошук раціонального та ефективного медикаментозного режиму для пацієнта, клінічне спостереження якого наведено, супроводжувався оглядом чинних рекомендацій і результатів низки клінічних досліджень.

Поліморбідність, наявна в пацієнта, зумовила необхідність залучення гастроентерологів до розроблення персоналізованої стратегії лікування. Беручи до уваги легкий перебіг коліту та його неактивну фазу, рекомендована модифікація протизапальної терапії з поступовим скасуванням ГК як супутньої причини остеопорозу та перехід на тривале приймання перорального месалазину для індукції ремісії НВК. Отже, адекватне патогенетичне протизапальне лікування коліту сприяє елімінації етіопатогенетичних факторів розвитку остеопорозу, тимчасово зупиняє прогресування остеопорозу в пацієнтів групи ризику.

З-поміж можливих варіантів лікування тяжкого вторинного остеопорозу пацієнта К. із супутнім хронічним захворюванням ШКТ і тривалим прийманням ГК розглядали бісфосфонати, моноклональні антитіла, терипаратид. Треба додати, що невіддільна частина усіх протоколів терапії – приймання високих доз препаратів кальцію (не менше ніж 1000 мг) і вітаміну D (не менше ніж 800 МО) щоденно.

Бісфосфонати найчастіше використовують у терапії остеопорозу, це засоби першої лінії терапії. Однак у пацієнтів із захворюваннями ШКТ можливе використання лише парентеральних форм (ібандронової, золедронові кислоти) через подразнювальну дію на слизову оболонку препаратів у разі приймання per os.

У низці досліджень визначено їхню високу ефективність, повідомляють про переваги золедронові

кислоти у пригніченні кісткової резорбції та зменшенні кісткового болю [18,19]. Утім низький комплаєнс, асоційований із необхідністю частого внутрішньовенного введення та розвитком рідкісних важких ускладнень, обмежує їхнє тривале застосування [20,21].

Терипаратид – рекомбінантний людський гормон парацитоподібної залози, внаслідок анаболічного ефекту якого відбувається посилене формування кісткової тканини. Препарат вводять ін'єкційно підшкірно в дозі 20 мкг щоденно протягом 24 місяців. Терипаратид – не препарат першої лінії, який застосовують для лікування вторинного остеопорозу, але його призначення можливе в разі ГК-асоційованого остеопорозу з високим ризиком переломів, у жінок при постменопаузальному остеопорозі, чоловіків із гіпогонадальним або ідіопатичним остеопорозом, у пацієнтів із важким остеопорозом, а також в осіб, які не переносять чи мають протипоказання до застосування бісфосфонатів, тих, у кого останні попередньо показали свою неефективність [22]. Відсутність реєстрації в Україні та висока ціна препарату перешкоджають широкому впровадженню його в терапевтичну практику.

Деносуаб – людське моноклональне антитіло IgG2, що діє шляхом високоафінного зв'язування з розчинними формами RANKL, знижуючи утворення й активність остеокластів. Він показаний для лікування важкого остеопорозу, особливо за наявності злоякісних новоутворень із метастазуванням у кістку. Хоча немає достатньої кількості опублікованих досліджень порівняльної ефективності деносумабу щодо інших антирезорбентів у разі гастроентерологічної патології, повідомляють про його істотні переваги через швидке збільшення мінеральної щільності кісткової тканини та вірогідне зменшення ризику переломів, враховуючи також зручність введення (підшкірно 60 мг двічі на рік) і невеликий профіль побічних ефектів [23,24]. Керуючись цими аргументами, пацієнту призначено деносуаб.

Висновки

Клінічний випадок демонструє необхідність популяційних проспективних досліджень для створення діагностичних і лікувальних алгоритмів, що допомогли б в наданні персоналізованої терапії пацієнтам із хворобами шлунково-кишкового тракту, яким загрожує остеопороз і переломи в молодому віці.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 06.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 25.11.2020

Відомості про авторів:

Журавльова Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-0051-3530](https://orcid.org/0000-0002-0051-3530)

Сікало Ю. К., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6740-9378](https://orcid.org/0000-0001-6740-9378)

Олійник М. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1327-5973](https://orcid.org/0000-0002-1327-5973)

Information about authors:

Zhuravlyova L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sikalo Yu. K., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Oliinyk M. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Журавлєва Л. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 3 и эндокринологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Сікало Ю. К., канд. мед. наук, асистент каф. внутренней медицины № 3 и эндокринологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Олійник М. А., канд. мед. наук, асистент каф. внутренней медицины № 3 и эндокринологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Inflammatory bowel disease (IBD) / National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion // *Centers for Disease Control and Prevention*. URL : <http://www.cdc.gov/ibd/#epidIBD>
- [2] Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis / P. Singh, A. Arora, T. A. Strand et al. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 16, Iss. 6. P. 823-836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
- [3] Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review / N. A. Molodecky, I. S. Soon, D. M. Rabi et al. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142, Iss. 1. P. 46-e30. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
- [4] Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Adults Aged ≥18 Years — United States, 2015 / J. M. Dahlhamer, E. P. Zammitti, B. W. Ward et al. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2016. Vol. 65, Iss. 42. P. 1166-1169. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6542a3>
- [5] Tremaine W. J. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterology & hepatology*. 2011. Vol. 7, Iss. 12. P. 826-828.
- [6] Scott E. M., Gaywood I., Scott B. B. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000. Vol. 46, Suppl. 1. P. i1-i8. https://doi.org/10.1136/gut.46.suppl_1.1
- [7] Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика і лікування / В. В. Поворозник, Н. А. Корж, В. Н. Коваленко і др. Харків : Золоті сторінки, 2002. 647 с.
- [8] Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases / I. Krela-Kazmierczak, A. Szymczak, L. Łykowska-Szuber et al. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2016. Vol. 25, Iss. 1. P. 185-90. <https://doi.org/10.17219/acem/33746>
- [9] Fitzpatrick L. A. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinic proceedings*. 2002. Vol. 77, Iss. 5. P. 453-68. 453-468. <https://doi.org/10.4065/77.5.453>
- [10] The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study / C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, W. Leslie et al. *Annals of internal medicine*. 2000. Vol. 133, Iss. 10. P. 795-799. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00012>
- [11] Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Gastrointestinal Disease / H. J. Oh, K. H. Ryu, B. J. Park, B. H. Yoon. *Journal of bone metabolism*. 2018. Vol. 25, Iss. 4. P. 213-217. <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.4.213>
- [12] Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts / H. Tilg, A. R. Moschen, A. Kaser et al. *Gut*. 2008. Vol. 57, Iss. 5. P. 684-694. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117382>
- [13] Лабораторный справочник СИНЭВО / под ред. О. В. Небыльцовой. Киев : ООО «Доктор-Медиа», 2013. 644 с.

- [14] FRAX © Fracture Risk Assessment Tool for Ukrainian population. Questionnaire // *Centre for Metabolic Bone Diseases*. UK : University of Sheffield. URL : <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>
- [15] European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis, N. Buriel, C. Cooper et al. *Osteoporosis International*. 2008. Vol. 19, Iss. 4. P. 399-428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>
- [16] Esmo guidelines working group. Bone health in cancer patients: Esmo clinical practice guidelines / R. Coleman, J. J. Body, M. Aapro et al. *Annals of oncology*. 2014. Vol. 25, Suppl 3. P. iii124-iii137. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103>
- [17] 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis / L. Buckley, G. Guyatt, H. A. Fink et al. *Arthritis & rheumatology*. 2017. Vol. 69, Iss. 8. P. 1521-1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>
- [18] Zoledronic acid is more efficient than ibandronic acid in the treatment of symptomatic bone marrow lesions of the knee / F. Müller, K. A. Appelt, C. Meier, N. Suhm. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*. 2019. Vol. 28, Iss. 2. P. 408-417. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05598-w>
- [19] Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs*. 2016. Vol. 76, Iss. 17. P. 1683-1697. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0662-4>
- [20] Prevalence and treatment of osteoporosis in older Australian men: findings from the CHAMP study / K. Bleicher, V. Naganathan, R. Cumming et al. *Medical journal of Australia*. 2010. Vol. 193, Iss. 7. P. 387-391. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03964.x>
- [21] Relationship Between Gastrointestinal Events and Compliance With Osteoporosis Therapy: An Administrative Claims Analysis of the US Managed Care Population / A. Modi, S. Sajjan, E. M. Lewiecki et al. *Clinical therapeutics*. 2016. Vol. 38, Iss. 5. P. 1074-1080. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.027>
- [22] Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course / R. Lindsay, J. H. Krege, F. Marin et al. *Osteoporosis international*. 2016. Vol. 27, Iss. 8. P. 2395-2410. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>
- [23] Zaheer S., LeBoff M., Lewiecki E. M. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015. Vol. 11, Iss. 3. P. 461-470. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1000860>
- [24] Anastasilakis A. D., Polyzos S. A., Makras P. Therapy of endocrine disease: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *European journal of endocrinology*. 2018. Vol. 179, Iss. 1. P. R31-R45. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0056>

References

- [1] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. (2019). *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/ibd/#epidIBD>
- [2] Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(6), 823-836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
- [3] Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H. W., & Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-e30. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
- [4] Dahlhamer, J. M., Zammitti, E. P., Ward, B. W., Wheaton, A. G., & Croft, J. B. (2016). Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Adults Aged ≥18 Years – United States, 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65(42), 1166-1169. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6542a3>
- [5] Tremaine W. J. (2011). Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterology & hepatology*, 7(12), 826-828.
- [6] Scott, E. M., Gaywood, I., & Scott, B. B. (2000). Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*, 46 Suppl 1(Suppl 1), i1-i8. https://doi.org/10.1136/gut.46.suppl_1.1
- [7] Povoroznyuk, V. V., Korzh, N. A., Kovalenko, V. N., Dedukh, N. V., Zupanets, I. A., Luk'yanova, E. M., Butenko, G. M., Chernykh, V. F., Ababkova, G. N., & Balaklitskaya, I. S. (2002). *Osteoporoz: epidemiologiya, klinika, diagnostika, profilaktika i lechenie* [Osteoporosis: epidemiology, clinic, diagnosis, prevention and treatment]. Khar'kov: Zolotyie stranitsy. [in Russian].
- [8] Krela-Kazmierczak, I., Szymczak, A., Łykowska-Szuber, L., Eder, P., & Linke, K. (2016). Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Advances in clinical and experimental medicine*, 25(1), 185-190. <https://doi.org/10.17219/acem/33746>
- [9] Fitzpatrick L. A. (2002). Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinic proceedings*, 77(5), 453-468. <https://doi.org/10.4065/77.5.453>

- [10] Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Leslie, W., Wajda, A., & Yu, B. N. (2000). The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Annals of internal medicine*, 133(10), 795-799. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00012>
- [11] Oh, H. J., Ryu, K. H., Park, B. J., & Yoon, B. H. (2018). Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Gastrointestinal Disease. *Journal of bone metabolism*, 25(4), 213-217. <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.4.213>
- [12] Tilg, H., Moschen, A. R., Kaser, A., Pines, A., & Dotan, I. (2008). Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*, 57(5), 684-694. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117382>
- [13] Nebyl'tsova O. V. (Ed.). (2013). *Laboratoryi spravochnik SINEVO*. Ltd "Doctor Media". [In Russian].
- [14] Centre for Metabolic Bone Diseases (n.d.). *FRAX® Fracture Risk Assessment Tool for Ukrainian population. Questionnaire*. Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>
- [15] Kanis, J. A., Buriel, N., Cooper, C., Delmas, P. D., Reginster, J., Borgstrom, F., & Rizzoli, R. (2008). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 19(4), 399-428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>
- [16] Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., Herrstedt, J., & ESMO Guidelines Working Group (2014). Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 25 Suppl 3, iii124-iii137. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103>
- [17] Buckley, L., Guyatt, G., Fink, H. A., Cannon, M., Grossman, J., Hansen, K. E., ... McAlindon, T. (2017). 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*, 69(8), 1521-1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>
- [18] Müller, F., Appelt, K. A., Meier, C., & Suhm, N. (2020). Zoledronic acid is more efficient than ibandronic acid in the treatment of symptomatic bone marrow lesions of the knee. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*, 28(2), 408-417. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05598-w>
- [19] Dhillon S. (2016). Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs*, 76(17), 1683-1697. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0662-4>
- [20] Bleicher, K., Naganathan, V., Cumming, R. G., Seibel, M. J., Sambrook, P. N., Blyth, F. M., Le Couteur, D. G., Handelsman, D. J., Waite, L. M., & Creasey, H. M. (2010). Prevalence and treatment of osteoporosis in older Australian men: findings from the CHAMP study. *The Medical journal of Australia*, 193(7), 387-391. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03964.x>
- [21] Modi, A., Sajjan, S., Michael Lewiecki, E., Harris, S. T., & Papadopoulos Weaver, J. (2016). Relationship Between Gastrointestinal Events and Compliance With Osteoporosis Therapy: An Administrative Claims Analysis of the US Managed Care Population. *Clinical therapeutics*, 38(5), 1074-1080. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.027>
- [22] Lindsay, R., Krege, J. H., Marin, F., Jin, L., & Stepan, J. J. (2016). Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporosis international*, 27(8), 2395-2410. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>
- [23] Zaheer, S., LeBoff, M., & Lewiecki, E. M. (2015). Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(3), 461-470. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1000860>
- [24] Anastasilakis, A. D., Polyzos, S. A., & Makras, P. (2018). Therapy of endocrine disease: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *European journal of endocrinology*, 179(1), R31-R45. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0056>