

energy processes of the human body to increase the effectiveness of measures for the prevention and treatment of non-communicable diseases in Ukraine by introducing the latest science-based technologies into medical practice. An open-label, nonrandomized controlled trial was performed. We studied the wave characteristics of the heart rate in functionally healthy individuals (group 1, n=104) and patients with coronary heart disease including exertional angina, myocardial infarction (in the subacute period) and comorbid pathology (group 2, n=66) by the method of short recording of heart rate variability using spectral analysis and variational pulsometry. The study has demonstrated coronary heart disease is accompanied by a decrease in the overall activity of regulatory systems, inhibition of the energy level of the heart ($TP=931.8\pm 710.4$ at a rate of 3466 ± 1018 ms²), a low level of hormonal modulation of regulatory mechanisms ($VLF=527.3\pm 502.1$ ms², which is <700 ms²), depletion of energy resources, a low level of recoverable ($HF=205.7\pm 261.8$ ms², which is <300 ms²) and mobilization ($LF=198.9\pm 191.7$ ms², which is <300 ms²) potentials, an imbalance of the mechanisms of neuro-humoral regulation of cardiac activity, a decrease in the resources of cardiac activity $VLF=56\%$ when normal values are within 30-50%; $VLF>HF+LF$), in a state of pronounced distress ($SI=256.7\pm 264.7$; $SI=325.2\pm 297.7$; $PAPR=71.76\pm 30.3$). Using the method of short recording of heart rate variability can allow doctors to determine the current state of physiological circulatory mechanisms, adaptive responses, diagnose maladaptive disorders, stress, monitor the effectiveness of prevention of noncommunicable diseases in respondents.

DOI 10.31718/2077-1096.21.1.35

УДК 616.831-005.1-036.81-008.9:546.72]-07-036

Кузнєцов А.А.

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ОЦІНКИ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ

Запорізький державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Мета роботи – дослідити діагностичну та прогностичну інформативність інтегральної оцінки показників метаболізму заліза у пацієнтів в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу. Матеріали і методи. Проведено проспективне, когортне дослідження із залученням 88 пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом на тлі консервативної терапії. Діагноз встановлювався за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження. В першу добу з моменту госпіталізації здійснювали забір зразків крові натще з подальшою детекцією сироваткових концентрацій гепсидину, феритину, заліза, а також показників загальної залізо-зв'язуючої здатності сироватки, латентної залізо-зв'язуючої здатності сироватки та сатурації трансферину. В якості клінічних кінцевих точок розглядали раннє клініко-неврологічне погіршення та несприятливий вихід гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу у вигляді значення 4-6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання, окремо виділяли випадки летального виходу та несприятливого функціонального виходу. Результати. На підставі кластерного аналізу ідентифіковано 3 типи профілю досліджуваних показників метаболізму заліза у хворих на геморагічний півкульовий інсульт. Встановлено, що типи профілю, які характеризуються порівняно більшим ініціальним вмістом гепсидину та феритину в сироватці крові у поєднанні з меншою сироватковою концентрацією заліза (II тип і особливо III тип), асоційовані з тяжчим ушкодженням церебральних структур і підвищеними ризиками раннього клініко-неврологічного погіршення (відносний ризик (95% довірчий інтервал) = 6,01 (1,54–24,86), $p=0,0120$) та несприятливого виходу гострого періоду захворювання (відносний ризик (95% довірчий інтервал) = 4,45 (2,25–8,80), $p<0,0001$). Висновки. Тип профілю сироваткових концентрацій гепсидину, феритину та заліза у поєднанні з рівнем сатурації трансферину у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом в першу добу з моменту госпіталізації є інформативним інтегральним показником для визначення короткострокового прогнозу на тлі консервативної терапії.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, залізо, прогноз.

Дослідження виконано в рамках НДР кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу», № держ. реєстрації 0113U000798 (2013–2017) та «Удосконалення діагностики, лікування та прогнозування гострих та хронічних форм порушень мозкового кровообігу на різних етапах захворювання», № держ. реєстрації 0118U007145 (2018–2023).

Вступ

Мозковий геморагічний інсульт (МГІ) – глобальна медико-соціальна проблема, актуальність

якої визначається широкою розповсюдженістю та надзвичайно високим рівнем летальності порівняно з іншими формами гострої церебровас-

кулярної патології, при цьому найбільшою в структурі типів МГІ є питома вага спонтанного (гіпертензивного) внутрішньомозкового крововиливу супратенторіальної локалізації [1]. Не викликає сумнівів значущість якомога ранньої верифікації короткострокового прогнозу у хворих на спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив (ССВМК) для своєчасного вибору оптимальної лікувальної тактики [2]. Все викладене обґрунтовує актуальність досліджень, спрямованих на пошук інформативних показників, які асоційовані з перебігом та виходом гострого періоду ССВМК, при цьому найбільш перспективним в даному напрямку є ідентифікація маркерів, які дозволяють об'єктивізувати тяжкість ушкодження церебральних структур [3].

Важливу роль в патогенезі зазначеної патології відіграють індуковані внутрішньомозковою гематомою механізми вторинного ушкодження церебральних структур, серед яких вельми вагомий негативний вплив реалізує залізоопосередкована нейротоксичність [4, 5]. В ряді досліджень було виявлено певний прогностичний потенціал сироваткових рівнів деяких окремих показників метаболізму заліза у хворих на МГІ [6-8], разом із тим відсутні роботи, присвячені дослідженню діагностичної та прогностичної інформативності інтегральної (комплексної) оцінки показників метаболізму заліза на підставі поєданого вивчення їх ініціального вмісту в сироватці крові пацієнтів з ССВМК залежно від тяжкості ураження церебральних структур та у зіставленні з перебігом і виходом гострого періоду захворювання.

Мета роботи

Дослідити діагностичну та прогностичну інформативність інтегральної оцінки показників метаболізму заліза у пацієнтів в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу.

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети на базі відділення гострих порушень мозкового кровообігу комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради проведено проспективне, когортне, порівняльне дослідження із залученням 88 хворих (47 чоловіків та 41 жінка, вік – 65 (59; 74) років) на геморагічний півкульовий інсульт. Критеріями включення були наступні: 1) спонтанний (гіпертензивний) супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив; 2) госпіталізація у термін до 24 годин від дебюту захворювання; 3) підписана інформована згода на участь пацієнта у дослідженні.

Клініко-неврологічне обстеження здійснювалося підчас надходження до стаціонару та в динаміці перебігу гострого періоду захворювання і містило оцінку за наступними шкалами: 1) шкала

коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR); 2) шкала коми Глазго (Glasgow Coma Scale - GCS); 3) шкала інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Stroke Health Scale - NIHSS). Візуалізацію церебральних структур проводили методом комп'ютерної томографії за допомогою апаратів Siemens Somatom Spirit (Федеративна Республіка Німеччина) або Toshiba Asteion (Японія). Обсяг внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховували за формулою еліпсоїду, вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку – як середнє від зсуву прозорої перетинки та епіфізу, обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) – за наступною формулою: $ОВВШК = e^{(IVHS/5)}$, де IVHS – значення сумарного балу за шкалою Intraventricular Hemorrhage Scale [9]. Загальний обсяг інтракраніальної геморагії (ЗОІКГ) визначали шляхом сумачії ОВМК та ОВВШК. Всі пацієнти також були оглянуті нейрохірургом, офтальмологом та терапевтом. Підчас госпіталізації були проведені загальноклінічні лабораторні обстеження.

Критеріями невключення у дослідження були наступні: 1) гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; 2) внутрішньомозковий крововилив, обумовлений церебральним інфарктом, пухлиною головного мозку або прийомом антикоагулянтної терапії; 3) гостре фокальне ураження церебральних структур іншого генезу та локалізації; 4) наявність показань до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга; 5) анемія будь-якого генезу; 6) злоякісні новоутворення; 7) декомпенсована соматична патологія; 8) захворювання запального (у т.ч. інфекційного) генезу на момент госпіталізації.

В першу добу з моменту госпіталізації проводили забір зразків крові натще з подальшою детекцією наступних показників метаболізму заліза: сироваткова концентрація гепсидину, вміст феритину в сироватці крові, сироваткова концентрація заліза, загальна залізо-зв'язуюча здатність сироватки, латентна залізо-зв'язуюча здатність сироватки, сатурація трансферину. Зазначені дослідження проводили в клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету. Сироваткові концентрації гепсидину та феритину визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів «Elabscience» (USA) та «Monobind Inc.» (USA) на імуноферментному комплексі «ImmunoChem-2100» (USA), вміст заліза в сироватці крові та загальну залізо-зв'язуючу здатність сироватки – на біохімічному автоматичному аналізаторі «Accent 200» (Cormay, Польща) за стандартною методикою. Латентну залізо-зв'язуючу здатність сироватки визначали як різницю між показниками загальної залізо-зв'язуючої здатності сирова-

тки та вмісту заліза в сироватці крові. Для оцінки сатурації трансферину розраховували співвідношення між сироватковою концентрацією заліза та рівнем загальної залізо-зв'язуючої здатності сироватки (коефіцієнт насичення трансферину залізом).

Всі пацієнти отримували консервативну терапію згідно уніфікованого клінічного протоколу надання спеціалізованої допомоги хворим на спонтанний внутрішньомозковий крововилив, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України №275 від 17.04.2014 року [1]. Дослідження проводилося у суворій відповідності вимогам Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях, а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., що підтверджувалося висновком Комісії з питань етики Запорізького державного медичного університету (протокол №1 від 27.01.2016 року).

Вихід гострого періоду ССВМК визначали на 21 добу захворювання за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (modified Rankin Scale - mRS). В якості клінічних кінцевих точок розглядали раннє клініко-неврологічне погіршення (РКНП – настання протягом 48 годин з моменту госпіталізації однієї або декількох з наведених нижче подій: збільшення вираженості загально-мозкового синдрому у вигляді зниження сумарного балу за шкалою коми FOUR ≥ 2 ; поглиблення неврологічного дефіциту у вигляді збільшення сумарного балу за NIHSS ≥ 4 ; летальний вихід) та несприятливий вихід гострого періоду ССВМК (значення 4-6 балів за mRS на 21 добу захворювання), при цьому окремо виділяли випадки летального виходу (6 балів за mRS) та несприятливого функціонального виходу (4-5 балів за mRS на 21 добу ССВМК).

З дослідження виключали пацієнтів з показником сатурації трансферину $< 15\%$ та/або рівнем феритину, що був нижче референтних значень (< 16 нг/мл для чоловіків, < 10 нг/мл для жінок). До критеріїв виключення також належали підтверджена аневризма чи артеріо-венозна мальформація церебральних судин та екстрацеребральна причина летального виходу за результатами патологоанатомічного дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ804I382130ARCN10J) та MedCalc (version 18.2.1). Оскільки розподіл більшості досліджуваних показників відрізнявся від нормального за

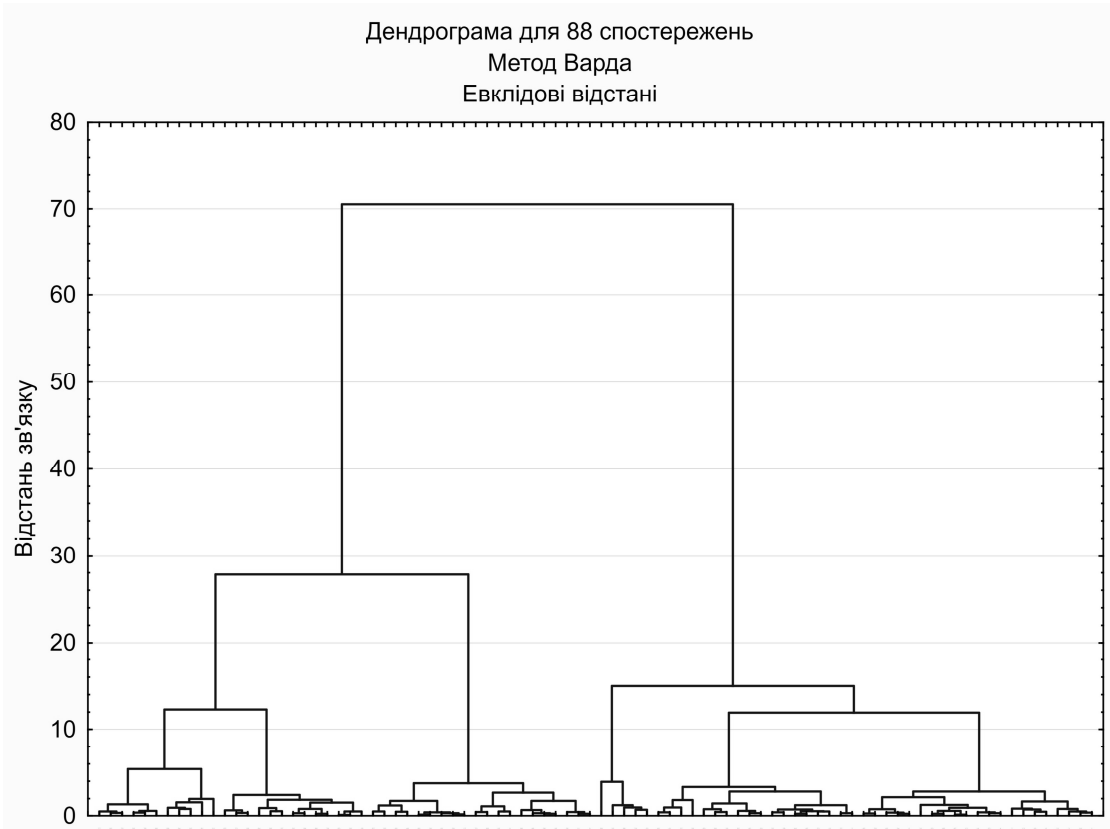
критерієм Шапіро-Уїлка, описова статистика була подана у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу. Використовували кластерний аналіз. Міжгрупові відмінності оцінювали за критеріями Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні, взаємозв'язки дискретних (якісних) ознак – за критерієм χ^2 Пірсона. Розраховували показники відносного ризику (BP), чутливості (sensitivity - Se), специфічності (specificity - Sp), позитивної прогностичної цінності (positive predictive value - PPV) та негативної прогностичної цінності (negative predictive value - NPV). Критичним для відхилення нульових гіпотез вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

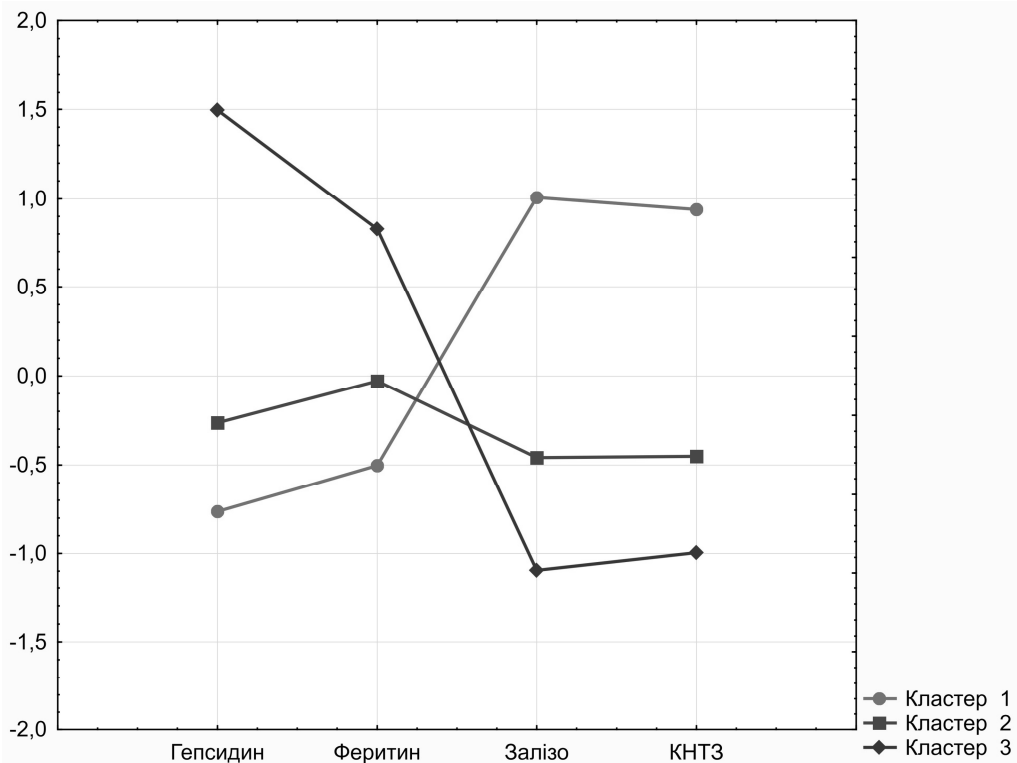
На першому етапі дослідження здійснено визначення кількості профілів показників метаболізму заліза у хворих на ССВМК, для чого, використовуючи алгоритми ієрархічної кластеризації спостережень за досліджуваними параметрами (сироваткові концентрації гепсидину та феритину, вміст заліза в сироватці крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом), було побудовано вертикальну дендрограму клінічних кейсів (малюнок 1).

Візуальний аналіз вертикальної дендрограми дозволив дійти до висновку щодо можливості виділення 3 кластерів спостережень, які відрізняються між собою за сукупністю досліджуваних показників метаболізму заліза, при цьому видно, що спостереження одного з кластерів (праворуч на малюнку 1) розташовані на значно більшій відстані порівняно з іншими двома кластерами (ліворуч на малюнку 1), внаслідок чого обгрунтовано вбачається інтеграція останніх в окрему групу. Висловлене вище припущення щодо оптимальної кількості кластерів (3) було підтверджено й за даними аналізу протоколу амальгамації спостережень, тому на наступному етапі дослідження було застосовано ітераційні алгоритми кластеризації (метод К-середніх МакКіна), які дозволили виділити 3 кластери спостережень. Середні значення стандартизованих показників (сироваткові концентрації гепсидину та феритину, вміст заліза в сироватці крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом в 1-шу добу з моменту госпіталізації) для кожного кластеру спостережень наведені на малюнку 2.

До першого кластеру увійшли 38 (43,2%) пацієнтів, другий кластер склали 26 (29,5%) хворих на ССВМК, третій кластер – 24 (27,3%) особи. На підставі непараметричного дисперсійного аналізу з використанням критерію Краскела-Уолліса виявлено статистично значущі відмінності кластерів за показниками метаболізму заліза, які були предметом дослідження (таблиця 1).



Малюнок 1. Результати кластеризації спостережень шляхом побудування вертикальної дендрограми за показниками метаболізму та регуляції гомеостазу заліза (сироваткові концентрації гепсидину та феритину, вміст заліза в сироватці крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом).



Малюнок 2. Середні значення стандартизованих показників (сироваткові концентрації гепсидину та феритину, вміст заліза в сироватці крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом) для кожного кластеру спостережень.

Таблиця 1.
Порівняльний аналіз кластерів спостережень за показниками метаболізму заліза в 1-шу добу з моменту госпіталізації, Ме (Q1; Q3)

Показники	Кластер 1 (n=38)	Кластер 2 (n=26)	Кластер 3 (n=24)	p ¹⁻²⁻³	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Вміст гепсидину в сироватці крові, нг/мл	4,53 (4,19; 4,58)	5,13 (5,00; 5,64)	8,60 (7,99; 8,88)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Вміст феритину в сироватці крові, нг/мл	57,8 (35,5; 73,7)	94,8 (42,3; 147,2)	196,2 (115,7; 286,5)	<0,0001	0,0151	<0,0001	0,0029
Сироваткова концентрація заліза, мкмоль/л	23,2 (21,8; 25,6)	13,3 (11,7; 15,5)	9,5 (8,7; 9,7)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Загальна залізо-зв'язуюча здатність сироватки, мкмоль/л	37,3 (30,7; 40,6)	40,1 (36,5; 45,8)	42,2 (36,7; 45,7)	0,0383	0,0617	0,0173	0,8249
Латентна залізо-зв'язуюча здатність сироватки, мкмоль/л	13,3 (8,8; 18,6)	27,0 (22,4; 33,6)	32,8 (28,9; 38,2)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0417
Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	63,1 (55,4; 75,8)	33,2 (28,4; 40,3)	21,3 (17,3; 23,9)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Як вбачається з таблиці 1, третій кластер спостережень відрізнявся найвищими медіанами вмісту гепсидину в сироватці крові (на 67,6% вище порівняно з другим кластером і на 89,8% вище порівняно з першим кластером), сироваткової концентрації феритину (вище відповідно в 2,1 та 3,4 рази) та показника латентної залізо-зв'язуючої здатності сироватки (на 21,5% вище порівняно з другим кластером і на 146,6% або в 2,5 рази вище порівняно з першим кластером) у поєднанні з найнижчими медіанами вмісту заліза в сироватці крові (на 28,6% нижче порівняно з другим кластером і на 59,1% нижче порівняно з першим кластером) та коефіцієнту насичення трансферину залізом (нижче відповідно на 35,8% і 66,2%), тоді як медіани досліджуваних показників другого кластеру займали проміжне положення відносно першого та третього кластерів. Так, другому кластеру були притаманні більш високі порівняно з першим кластером медіани вмісту гепсидину в сироватці крові (вище на 13,2%), сироваткової концентрації феритину (вище на 64,0%) та показника латентної залізо-

зв'язуючої здатності сироватки (вище в 2,0 рази) у поєднанні з дещо нижчими медіанами вмісту заліза в сироватці крові (нижче на 42,7%) та коефіцієнту насичення трансферину залізом (нижче на 47,4%). Таким чином, наведені вище статистично значущі відмінності кластерів за досліджуваними параметрами з урахуванням тісної асоціації останніх між собою обґрунтовують можливість ідентифікації відповідних типів профілю показників метаболізму заліза, які становлять собою їх інтегральну (комплексу, цілісну) оцінку. Так, характеристики першого, другого та третього кластерів спостережень було обрано в якості критеріїв відповідно I, II та III типів профілю показників метаболізму заліза у пацієнтів з ССВМК в 1-шу добу з моменту госпіталізації.

З метою інтерпретації ідентифікованих типів профілю показників метаболізму заліза у пацієнтів з ССВМК в аспекті визначення їх діагностичної інформативності проведено порівняльний аналіз результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження у пацієнтів з різними типами профілю в 1-шу добу з моменту госпіталізації (таблиця 2).

Таблиця 2.
Порівняльний аналіз результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження у пацієнтів з різними профілями показників метаболізму заліза у пацієнтів з ССВМК в 1-шу добу з моменту госпіталізації, Ме (Q1; Q3)

Параметри	Тип профілю показників метаболізму заліза			p ¹⁻²⁻³	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	I тип (n=38)	II тип (n=26)	III тип (n=24)				
Шкала коми FOUR, бал	16 (15; 16)	15 (14; 16)	14 (14; 15)	0,0068	0,1426	0,0031	0,1984
GCS, бал	14 (12; 15)	13 (12; 14)	12 (11; 14)	0,0228	0,0197	0,0311	0,8701
NIHSS, бал	11 (9; 15)	15 (12; 18)	17 (14; 20)	0,0008	0,0404	0,0001	0,0894
ОВМК, мл	8,2 (4,4; 14,2)	12,8 (7,8; 23,5)	37,1 (11,1; 61,0)	<0,0001	0,0213	<0,0001	0,0204
ЛД, мм	0,0 (0,0; 2,5)	1,5 (0,0; 3,8)	4,3 (2,5; 5,0)	<0,0001	0,1388	<0,0001	0,0021
ОВВШК, мл	0,6 (0,0; 6,0)	6,7 (0,0; 13,5)	20,1 (6,0; 30,0)	0,0002	0,0637	0,0001	0,0194
ЗОІКГ, мл	12,2 (4,7; 21,7)	24,6 (11,8; 41,9)	60,3 (37,1; 92,1)	<0,0001	0,0082	<0,0001	0,0006

Примітки: FOUR – шкала коми Full Outline of Unresponsiveness, GCS – шкала коми Глазго; NIHSS - шкала інсульту Національного Інституту здоров'я США; ОВМК - обсяг внутрішньомозкового крововиливу; ЛД – латеральна дислокація; ОВВШК - обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу; ЗОІКГ - загальний обсяг інтракраніальної геморагії; p¹⁻²⁻³ – достовірність відмінностей трьох груп за критерієм Краскела-Уоліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ - достовірність відмінностей відповідних двох груп за критерієм Манна-Уйтні.

Встановлено, що пацієнти з III типом профілю показників метаболізму заліза відрізнялися найтяжчим ушкодженням церебральних структур за даними клініко-нейровізуалізаційного дослідження. В зазначеній субкогорті пацієнтів найвищими були медіани ОВМК (в 2,9 рази вище

порівняно з II типом та в 4,5 рази вище порівняно з I типом), ЛД (4,5 мм проти 1,5 мм та 0,0 мм в групах пацієнтів з II та I типами відповідно), ОВВШК (20,1 мл проти 6,7 мл та 0,6 мл в групах пацієнтів з II та I типами відповідно) та ЗОІКГ (в 2,5 рази вище порівняно з II типом та в 4,9 рази

вище порівняно з I типом). Субкогорта пацієнтів з II типом профілю відрізнялася від групи хворих з I типом профілю більш високими медіанами ОВМК (на 56,1% вище) та ЗОІКГ (вище в 2,0 рази), при цьому міжгрупових відмінностей показників ЛД та ОВВШК виявлено не було. Результати проведеного порівняльного аналізу нейровізуалізаційних показників пояснюють менш глибокий неврологічний дефіцит у пацієнтів з I типом порівняно з II та III типами. Разом із тим, достовірних відмінностей за рівнем неврологічного дефіциту між субкогортами хворих з II та III типами профілю показників метаболізму заліза не виявлено. Таким чином, викладене вище містить

клініко-нейровізуалізаційне обґрунтування можливості інтеграції II та III типів під час дослідження інформативності інтегральної оцінки показників метаболізму заліза у визначенні прогнозу перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії.

Також досліджена структура типів профілю показників метаболізму заліза залежно від тяжкості ушкодження церебральних структур. Виявлена достовірно більша питома вага II та III типів в групах пацієнтів з ОВМК>30 мл, ОВВШК>15 мл та ЗОІКГ>40 мл порівняно з субкогортами хворих, у яких відповідні обсяги ураження були менше (таблиця 3).

Таблиця 3.

Результати зіставлення типу профілю показників метаболізму заліза у обстежених пацієнтів в 1-шу добу після госпіталізації залежно від тяжкості ураження церебральних структур за даними нейровізуалізаційного дослідження.

Тип профілю показників метаболізму заліза	Тяжкість ураження церебральних структур за даними нейровізуалізаційного дослідження					
	ОВМК		ОВВШК		ЗОІКГ	
	≤30 мл (n=68)	>30 мл (n=20)	≤15 мл (n=65)	>15 мл (n=23)	≤40 мл (n=63)	>40 мл (n=25)
I тип (n=38)	37 (54,4%)	1 (5,0%)	34 (52,3%)	4 (17,4%)	36 (57,1%)	2 (8,0%)
II тип (n=26)	20 (29,4%)	6 (30,0%)	21 (32,3%)	5 (21,7%)	19 (30,2%)	7 (28,0%)
III тип (n=24)	11 (16,2%)	13 (65,0%)	10 (15,4%)	14 (60,9%)	8 (12,7%)	16 (64,0%)
Критерій χ^2 Пірсона	22,2 p<0,0001		18,3 p=0,0001		27,3 p<0,0001	

Примітки: ОВМК – обсяг внутрішньомозкового крововиливу, ОВВШК – обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу; ЗОІКГ – загальний обсяг інтракраніальної геморагії.

Таблиця 4.

Результати зіставлення профілю показників метаболізму заліза у обстежених пацієнтів в 1-шу добу після госпіталізації з виходом гострого періоду ССВМК.

Тип профілю показників метаболізму заліза	Вихід гострого періоду ССВМК		
	Сприятливий функціональний (n=40)	Несприятливий функціональний (n=35)	Летальний (n=13)
I тип (n=38)	31 ПВ ₁ :81,6% ПВ ₂ :77,5% ПВ ₃ :35,2%	7 ПВ ₁ :18,4% ПВ ₂ :20,0% ПВ ₃ :8,0%	0 ПВ ₁ :0,0% ПВ ₂ :0,0% ПВ ₃ :0,0%
II тип (n=26)	7 ПВ ₁ :26,9% ПВ ₂ :17,5% ПВ ₃ :8,0%	16 ПВ ₁ :61,5% ПВ ₂ :45,7% ПВ ₃ :18,2%	3 ПВ ₁ :11,5% ПВ ₂ :21,1% ПВ ₃ :3,4%
III тип (n=24)	2 ПВ ₁ :8,3% ПВ ₂ :5,0% ПВ ₃ :2,3%	12 ПВ ₁ :50,0% ПВ ₂ :34,3% ПВ ₃ :13,6%	10 ПВ ₁ :41,7% ПВ ₂ :76,9% ПВ ₃ :11,4%

Примітки: ПВ₁ – питома вага пацієнтів з відповідним виходом гострого періоду ССВМК в когорті хворих з певним профілем показників метаболізму заліза; ПВ₂ – питома вага пацієнтів з відповідним типом профілю показників метаболізму заліза; ПВ₃ – питома вага пацієнтів в загальній когорті.

Встановлено, що тип профілю показників метаболізму заліза у пацієнтів з ССВМК в першу добу з моменту госпіталізації асоційований з ОВМК (критерій χ^2 Пірсона = 22,2, p<0,0001), ОВВШК (критерій χ^2 Пірсона = 18,3, p=0,0001) та ЗОІКГ (критерій χ^2 Пірсона = 27,3, p<0,0001).

Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації мало місце у 18 (20,5%) пацієнтів, при цьому частота РКНП була найбільшою в групі пацієнтів з III типом профілю (50,0%), тоді як в субкогортах хворих з I та II типами профілю значення даного показника були значно нижчими і складали відповідно 5,3% та 15,4%. Також досліджено структуру варіантів ви-

ходу гострого періоду ССВМК в групах пацієнтів з різними типами профілю показників метаболізму заліза (таблиця 4).

В групі пацієнтів з III типом профілю показників метаболізму заліза летальний вихід мав місце в 41,7% випадків, несприятливий функціональний вихід – в 50,0%. Порівняно кращою була структура варіантів виходу гострого періоду ССВМК у пацієнтів з II типом профілю (головним чином за рахунок нижчого показника летальності – 11,5%), разом із тим в 61,5% випадків був зареєстрований несприятливий функціональний вихід, тоді як в групі пацієнтів з I типом профілю випадків летального виходу зафіксовано не бу-

ло, а несприятливий функціональний вихід мав місце лише у 18,4% хворих. Отже встановлено, що тип профілю показників метаболізму заліза у пацієнтів з ССВМК асоційований з перебігом (критерій χ^2 Пірсона = 18,7, $p=0,0001$) та виходом гострого періоду захворювання (критерій χ^2 Пірсона = 45,8, $p=0,0001$).

Оскільки найбільшою питома вага несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК була зареєстрована в субкогортах пацієнтів з II-III типами профілю показників метаболізму заліза, проведено комплексний аналіз інформативності інтегрованого (II/III) типу профілю та окремо III типу профілю у разі їх застосування в якості критеріїв прогнозування перебігу та виходу гострого періоду захворювання. Для цього здійснено розрахунок показників відносно-

го ризику – співвідношення фактично зареєстрованої частоти (абсолютного ризику) певної кінцевої точки в групі пацієнтів з певним типом профілю, прогностична цінність якого оцінюється (інтегрований (II/III) тип або III тип), та фактично зареєстрованої частоти (абсолютного ризику) цієї ж кінцевої точки в групі пацієнтів з альтернативним типом профілю (відповідно I тип та інтегрований (I/II) тип). Також розраховані показники чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності та негативної прогностичної цінності інтегрованого (II/III) типу та окремо III типу профілю показників метаболізму заліза у разі їх інтерпретації в якості інтегральних предикторів несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК (таблиця 5).

Таблиця 5.

Значення параметрів відносного ризику, чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності та негативної прогностичної цінності деяких типів профілю показників метаболізму заліза у разі їх інтерпретації в якості інтегральних предикторів несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК.

Предиктори	Кінцеві точки, що прогнозуються	Відносний ризик		Se	Sp	PPV	NPV
		95% ДІ	p				
Інтегрований (II/III) тип профілю показників метаболізму заліза	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації	6,01 (1,54–24,86)	0,0120	88,9%	51,4%	32,0%	94,7%
	4-6 балів за mRS на 21 добу ССВМК	4,45 (2,25–8,80)	<0,0001	85,4%	77,5%	82,0%	81,6%
	Летальний вихід протягом гострого періоду ССВМК (6 балів за mRS)	20,65 (1,27–336,75)	0,0335	100,0%	50,7%	26,0%	100,0%
	4-5 балів за mRS на 21 добу ССВМК	4,11 (2,05–8,22)	0,0001	80,0%	77,5%	75,7%	81,6%
III тип профілю показників метаболізму заліза	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації	5,33 (2,56–12,61)	0,0001	66,7%	82,9%	50,0%	90,6%
	4-6 балів за mRS на 21 добу ССВМК	2,25 (1,64–3,10)	<0,0001	45,8%	95,0%	91,7%	59,4%
	Летальний вихід протягом гострого періоду ССВМК (6 балів за mRS)	8,89 (2,67–29,57)	0,0004	76,9%	81,3%	41,7%	95,3%
	4-5 балів за mRS на 21 добу ССВМК	2,27 (2,67–3,35)	<0,0001	34,3%	95,0%	85,7%	62,3%

Примітки: ССВМК – спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив,

ДІ – довірчий інтервал, Se – чутливість, Sp – специфічність,

PPV – позитивна прогностична цінність, NPV – негативна прогностична цінність.

В групах пацієнтів з інтегрованим (II/III) типом профілю та I типом профілю клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано відповідно в 32,0% та 5,3% випадків, тому можна обґрунтовано стверджувати, що інтегрований (II/III) тип профілю асоційований з підвищенням ризику РКНП у 6,0 разів (BP (95% ДІ) = 6,01 (1,54–24,86), $p=0,0120$). Також виявлені статистично значущі асоціації інтегрованого (II/III) типу профілю показників метаболізму заліза з підвищеними ризиками настання як комбінованої клінічної кінцевої точки у вигляді значення 4-6 балів за mRS на 21 добу захворювання (BP (95% ДІ) = 2,25 (1,64–3,10), $p<0,0001$), так і окремих несприятливих варіантів виходу гострого періоду захворювання – летального виходу (BP (95% ДІ) = 8,89 (2,67–29,57), $p=0,0004$) та несприятливого функціонального виходу (BP (95% ДІ) = 2,27 (2,67–3,35), $p<0,0001$). Встановлено, що інтегрований (II/III) тип профілю з одного боку є збалан-

сованим за показниками чутливості та специфічності щодо детекції підвищеного ризику комбінованої клінічної кінцевої точки (4-6 балів за mRS на 21 добу ССВМК) та несприятливого функціонального виходу гострого періоду захворювання, з іншого – високочутливим індикатором підвищених ризиків РКНП та летального виходу. Зсув балансу чутливості та специфічності у бік чутливості в останньому випадку пояснює зареєстровані значення показника негативної прогностичної цінності (відповідно 100,0% та 94,7%) і дозволяє передбачати досить велику питому вагу істинно негативних результатів, тобто сприятливих варіантів виходу у пацієнтів з I типом профілю.

Як вбачається з таблиці 5, III тип профілю показників метаболізму заліза асоційований з підвищенням ризиків РКНП, комбінованої клінічної кінцевої точки (4-6 балів за mRS на 21 добу ССВМК), летального виходу та несприятливого функціонального виходу відповідно в 5,3 (BP

(95% ДІ) = 5,33 (2,56–12,61), $p=0,0001$), 2,3 (ВР (95% ДІ) = 2,25 (1,64–3,10), $p<0,0001$), 8,9 (ВР (95% ДІ) = 8,89 (2,67–29,57), $p=0,0004$) та 2,3 рази (ВР (95% ДІ) = 2,27 (2,67–3,35), $p<0,0001$). Даний прогностичний критерій відрізняється від попереднього (інтегрованого (II/III) типу профілю) збалансованістю показників чутливості та специфічності у визначенні короткострокового вітального прогнозу і водночас є високоспецифічним індикатором підвищеного ризику РКНП, комбінованої клінічної кінцевої точки (4–6 балів за mRS на 21 добу ССВМК) та несприятливого функціонального виходу. Зсув балансу чутливості та специфічності убік останньої дозволяє розраховувати відповідно на досить велику питому вагу істинно позитивних результатів, особливо у разі ідентифікації III типу профілю у пацієнтів з відповідними клініко-нейровізуалізаційними критеріями несприятливого прогнозу перебігу та виходу гострого періоду ССВМК.

Отже в результаті проведеного дослідження було ідентифіковано провідні типи профілю показників метаболізму заліза у хворих на ССВМК в першу добу з моменту госпіталізації, які враховують комбінацію наступних параметрів: сироваткова концентрація гепсидину, вміст феритину в сироватці крові, сироваткова концентрація заліза та рівень сатурації трансферину. Розроблено діагностичні критерії зазначених типів. Доведено, що тип профілю показників метаболізму заліза у хворих на ССВМК в першу добу з моменту госпіталізації асоційований з тяжкістю ураження церебральних структур. Так, типи профілю, які характеризуються більш високими сироватковими концентраціями гепсидину та феритину у поєднанні з нижчим вмістом заліза в сироватці крові у хворих на ССВМК в першу добу з моменту госпіталізації (II тип і особливо III тип), відповідно асоційовані з більшими значеннями ОВМК, ОВВШК та ЗОІКГ. Оскільки провідною детермінантою елевації вмісту гепсидину та феритину в сироватці крові (разом з реципрокним зниженням сироваткової концентрації заліза) виступає прозапальна активація [10, 11], наведені вище результати підтверджують більшу її вираженість у пацієнтів з тяжчим ушкодженням церебральних структур і дозволяють розглядати визначені типи профілю досліджуваних показників (I, II та III) в якості відповідних градацій інтегральної оцінки вираженості індукованої внутрішньомозковим крововиливом прозапальної активації.

Також встановлено, що тип профілю показників метаболізму заліза у хворих на ССВМК в першу добу з моменту госпіталізації асоційований з перебігом та виходом гострого періоду. Продемонстровано інформативність III типу та інтегрованого (II/III) типу профілю показників метаболізму заліза як критеріїв несприятливого короткострокового прогнозу у хворих на ССВМК. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, згідно яких пацієнти з гіршим

виходом внутрішньомозкового крововиливу відрізнялися більш високими ініціальними сироватковими концентраціями феритину [12, 13] та гепсидину [6], при цьому якщо прогностична цінність вмісту феритину в сироватці крові у найбільшій мірі обумовлена його інформативністю як маркера прозапальної активації, то прогностична цінність сироваткової концентрації гепсидину як складової профілю досліджуваних показників метаболізму заліза також може бути обумовлена й безпосереднім негативним впливом гепсидину на метаболізм заліза в мозку в умовах гострої церебральної геморагії, а відповідно і негативним впливом на перебіг та вихід гострого періоду захворювання у пацієнтів з ССВМК. Так, в експериментальному дослідженні X. Y. Xiong et al. (2016) було встановлено, що обумовлена гепсидином деградація феропортину (білка-експортеру заліза) на поверхні нейронів на тлі масивного ушкодження гемато-енцефалічного бар'єру внаслідок внутрішньомозкового крововиливу призводить до неухильного збільшення вмісту заліза в церебральних структурах, що в свою чергу суттєво посилює залізоопосередковану нейротоксичність [14].

Все викладене обґрунтовує доцільність ідентифікації типу профілю показників метаболізму заліза у хворих на ССВМК в першу добу з моменту госпіталізації з метою підвищення точності верифікації короткострокового прогнозу і забезпечення якомога раннього виявлення пацієнтів з критичними ризиками несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії в якості однієї зі складових підґрунтя для подальшого визначення оптимальної лікувальної тактики.

Висновки

1. Визначено 3 типи профілю показників метаболізму заліза у хворих на геморагічний півкульовий інсульт, які враховують сироваткові концентрації гепсидину, феритину та заліза разом із сатурацією трансферину в першу добу з моменту госпіталізації, при цьому встановлено, що тип профілю асоційований з обсягом внутрішньомозкового крововиливу (критерій χ^2 Пірсона = 22,2, $p<0,0001$), обсягом вторинного внутрішньошлункового крововиливу (критерій χ^2 Пірсона = 18,3, $p=0,0001$) та загальним обсягом інтракраніальної геморагії (критерій χ^2 Пірсона = 27,3, $p<0,0001$).

2. Ідентифіковано типи профілю показників метаболізму заліза у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом в першу добу з моменту госпіталізації, які характеризуються порівняно більшим вмістом гепсидину та феритину в сироватці крові у поєднанні з меншою сироватковою концентрацією заліза і виступають інформативними інтегральними маркерами підвищеного ризику раннього клініко-неврологічного погіршення (ВР (95% ДІ) = 6,01 (1,54–24,86), $p=0,0120$) та несприятливого

виходу гострого періоду захворювання (ВР (95% ДІ) = 4,45 (2,25–8,80), $p < 0,0001$) на тлі консервативної терапії.

Література

1. Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstremoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi), tretynnoyi (vykospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy ta medychnoyi reabilitatsiyi «Hemorahichnyy insult (vntrishn'omozkova hematoma, anevryzmal'nyy subarakhnoidal'nyy krovovylyv)» from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_275_ykpm_d_gi.pdf.
2. Akpinar E, Gürbüz MS, Berkman MZ et al. Factors Affecting Prognosis in Patients With Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage Under Medical and Surgical Treatment. *J Craniofac Surg.* 2019 Oct;30(7):e667-e671. doi: 10.1097/SCS.0000000000005733.
3. Pinho J, Costa AS, Araújo JM et al. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J Neurol Sci.* 2019 Mar 15;398:54-66. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.013.
4. Belur PK, Chang JJ, He S et al. Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurg Focus.* 2013 May;34(5):E9. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS1317. PMID: 23634928.
5. Wan J, Ren H, Wang J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol.* 2019 Jan 13;4(2):93-95. doi: 10.1136/svn-2018-000205.
6. Xiong XY, Chen J, Zhu WY et al. Serum hepcidin concentrations correlate with serum iron level and outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci.* 2015 Oct;36(10):1843-9. doi: 10.1007/s10072-015-2266-2.
7. Zhang M, Li W, Wang T, Zhang Q. Association Between Baseline Serum Ferritin and Short-term Outcome of Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Jul;28(7):1799-1805. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.037.
8. Rajendran SR, Periyasamy S, Manjuladevi MT, George N. Evaluation of Serum Ferritin as a Prognostic Marker in Acute Hemorrhagic Stroke. *J Neurosci Rural Pract.* 2020 Jan;11(1):72-77. doi: 10.1055/s-0039-1700597.
9. Kuznietsov AA. Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Zaporozhye medical journal.* 2018 July;20(4):543-547. doi.org/10.14739/2310-1210
10. Vela D. The Dual Role of HePCidin in Brain Iron Load and Inflammation. *Front Neurosci.* 2018 Oct 15;12:740. doi: 10.3389/fnins.2018.00740.
11. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014 Apr;6(4):748-73. doi: 10.1039/c3mt00347g.
12. Yang G, Hu R, Zhang C et al. A combination of serum iron, ferritin and transferrin predicts outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Sci Rep.* 2016 Feb 22;6:21970. doi: 10.1038/srep21970.
13. Garton ALA, Gupta VP, Christophe BR, Connolly ES Jr. Biomarkers of Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: Interplay between Clinical Metrics, CD163, and Ferritin. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Aug;26(8):1712-1720. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.035.
14. Xiong XY, Liu L, Wang FX et al. Toll-Like Receptor 4/MyD88-Mediated Signaling of HePCidin Expression Causing Brain Iron Accumulation, Oxidative Injury, and Cognitive Impairment After Intracerebral Hemorrhage. *Circulation.* 2016 Oct 4;134(14):1025-1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021881.

Реферат

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Кузнецов А. А.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, железо, прогноз.

Цель работы - исследовать диагностическую и прогностическую информативность интегральной оценки показателей метаболизма железа у пациентов в остром периоде спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния. Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное исследование с включением 88 пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием на фоне консервативной терапии. Диагноз устанавливался по данным клинико-нейровизуализационного обследования. В первые сутки с момента госпитализации осуществляли забор образцов крови натощак с последующей детекцией сывороточных концентраций гепсидина, ферритина, железа, а также показателей общей железо-связывающей способности сыворотки, латентной железо-связывающей способности сыворотки и сатурации трансферрина. В качестве клинических конечных точек рассматривали раннее клинико-неврологическое ухудшение и неблагоприятный исход острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния в виде значения 4-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания, отдельно регистрировали случаи летального исхода и неблагоприятного функционального исхода. Результаты. На основании кластерного анализа идентифицированы 3 типа профиля исследуемых показателей метаболизма железа у больных с геморрагическим полушарным инсультом. Установлено, что типы профиля, которые характеризуются сравнительно большим инициальным содержанием гепсидина и ферритина в сыворотке крови в сочетании с меньшей сывороточной концентрацией железа (II тип и особенно III тип), ассоциированы с более тяжелым повреждением церебральных структур и повышенными рисками раннего клинико-неврологического ухудшения (относительный риск (95% доверительный интервал) = 6,01 (1,54–24,86), $p = 0,0120$) и неблагоприятного выхода острого периода заболевания (относительный риск (95% доверительный интервал) = 4,45 (2,25–8,80), $p < 0,0001$). Выводы. Тип профиля сывороточных концентраций гепсидина, ферритина и железа в сочетании с уровнем сатурации трансферрина у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием в первые сутки с момента госпитализации является информативным интегральным показателем для определения краткосрочного прогноза на фоне консервативной терапии.

Summary

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF IRON METABOLISM PARAMETERS IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS SUPRATENTORIAL INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE IN ACUTE PERIOD

Kuznietsov A.A.

Key words: cerebral haemorrhage, iron, prognosis.

The aim of the study is to investigate the diagnostic and prognostic value of integrated assessment of iron metabolism parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage in acute period. Materials and methods. This prospective cohort study included 88 patients with spontaneous

supratentorial intracerebral haemorrhage during the course of conservative treatment. Diagnosis was made based on the findings of clinical and neuro-imaging investigations. On the 1st day of the hospital admission fasting blood samples were taken. Levels of ferritin, hepcidin, iron, total iron binding capacity, unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation were detected. Early neurological deterioration and unfavourable outcome of acute period of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage as grading 4-6 scores by modified Rankin scale on the 21st day of the disease were chosen as clinical endpoints. Lethal outcome and unfavourable functional outcome were also recorded. Results. Three profile types of evaluated iron metabolism parameters were identified based on the cluster analysis in the patients with intracerebral haemorrhage. It has been found out the profile types with initial higher levels of serum hepcidin and ferritin in blood together with lower serum iron concentration (type II and particularly type III) are associated with more severe cerebral structures damage and increased risk of early clinical deterioration (relative risk (95% confidence interval) = 6,01 (1,54–24,86), p=0,0120) and unfavourable functional outcome of the disease (relative risk (95% confidence interval) = 4,45 (2,25–8,80), p<0,0001). Conclusion. Profile type of serum hepcidin, ferritin and iron concentrations together with transferrin saturation in the patients with spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage on the 1st day of hospital admission is the informative integrated marker for short-term prognosis during the course of conservative treatment.

DOI 10.31718/2077-1096.21.1.44

УДК: [616.329/.333-008.6:616.441-002]-053.81-092-078:57.083.3

Пасішвілі Т.М.

ЗАГАЛЬНА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ В РЕАЛІЗАЦІЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Харківський національний медичний університет

Мета роботи: встановити вміст маркерів запалення (фактора некрозу пухлини альфа і інтерлейкіну 18) і показника загальної антиоксидантної активності у пацієнтів молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту і визначити їх залежність від морфо-гістологічних змін в слизовій оболонці стравоходу. Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 182 студента у віці від 18 до 25 років: 120 пацієнтів з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і аутоімунного тиреоїдиту, 42 - на ізольований аутоімунний тиреоїдит. Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, імунологічні, статистичні. Результати. При визначенні активності фактора некрозу пухлини альфа і інтерлейкіну 18 встановлено їх статистично значуще підвищення в обох групах обстежених. Рівень зазначених цитокінів залежав від морфо-гістологічних змін в слизовій: був максимальним при ерозивному процесі. У той же час показник загальної антиоксидантної активності достовірно знижувався. При цьому ерозивна форма захворювання супроводжувалася більш виразними змінами в даному показнику. Висновки. Запальний процес в стравоході супроводжується активацією прозапального ланки імунітету на тлі придушення антиоксидантної системи, що має залежність від морфологічних змін в слизовій стравоходу. Дані зміни будуть сприятливі переходу фізіологічного апоптозу в патологічний варіант і, таким чином, прогресуванню нозології.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, аутоімунний тиреоїдит, патогенез, морфологія, цитокіни, антиоксидантна система.

НДР «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів» (0110U002441).

В патогенезі багатьох хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів провідними ланками їх формування розглядають стан імунної системи та вільнорадикального окиснення ліпідів. Обидві системи приймають активну участь у функціонуванні організму та змінюють свої пріоритети при виникненні патології. Так, імунна система вже на початку формування запального процесу активно синтезує прозапальні цитокіни (фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіни (ІЛ) - ІЛ-1 β , ІЛ-6 тощо) значною кількістю різноманітних клітин організму (макрофаги, нейтрофіли тощо), тим самим забезпечує адекватну захисну реакцію через «встановлення перепонів» до прогресування процесу [1].

Доведено, що утворення вільних радикалів є одним із потужних патогенетичних механізмів при запаленні [2]. Система вільнорадикального окиснення ліпідів – антиоксидантного захисту (АОЗ) працює у блоці інших складових, що забезпечують гомеостаз організму, нейтралізуючі токсичні продукти «відпрацьованих» клітинних мембран. Тобто дія означеної системи полягає в контролі фізіологічного, а при формуванні захворювань, і патологічного апоптозу [3].

В останні роки все більшої уваги привертає проблема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що обумовлено її величезною поширеністю серед населення усього світу [4, 5]. El-Serag et al. в своєму систематичному огляді