ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2020, Vol. 16, № 1

Medical Scitnce of Ukraine. 2020, Vol. 16, № 1

ISSN 2664-472X
16
9 772664 472004

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
https://doi.org/10.32345
Medical science of Ukraine
2020, Vol. 16, № 1

Certificate of state registration:
КВ № 21521-11421ПР dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field: Medicine.
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Zemskov S. V.

Deputy Chairmen of the Editor in Chief: Kanyura O. A.

Members of the editorial board:

Omelchuk S. T., Ziablitsev S. V., Gruzeva O. V. (Sweden), Grando S. O. (USA), Babel N. (Germany), Kulchytsky V. A. (Belarus), Nizhenkivska I. V., Khaytovych M. V., Iaremenko O. B., Natrus L. V., Dyndar O. A., Zhaboedov D. G., Zakharash U. M., Dzhus M. B., Panova T. I., Zhegulovych Z. E.,Ventskivskiy B. M., Mykhailachenko B. V., Ushko Ia. A., Nishkumay O. I., Sova S. G., Netyazhenko N. V., Vygovska O. V., Guryanov V. G., Chaly K. O., Kulbashna Y. A.

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
https://doi.org/10.32345
Медична наука України
2020, Т. 16, № 1

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 21521-11421ПР від 18.08.2015

Періодичність видання
1 раз на квартал

Галузь науки: медична
Категорія: В
Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Земсков С. В.

Заступник редактора: Канюра О. А.

Члени редколегії:

Омельчук С. Т., Зябліцев С. В., Грузева О. В. (Швеція), Грандо С. О. (США), Бабель Н. (Німеччина), Кульчицький В. А. (Білорусь), Ніженківська І. В., Хайтович М. В., Яременко О. Б., Натрус Л. В., Диндар О. А., Жабоєдов Д. Г., Захараш Ю. М., Джус М. Б, Панова Т. І., Жегулович З. Є., Венцківський Б. М., Михайліченко Б. В., Ушко Я. А., Нішкумай О. І., Сова С. Г, Нетяженко Н. В., Виговська О. В, Гур'янов В. Г., Чалий К. О., Кульбашна Я. А.

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of scientific professional editions of Ukraine, that are recommended for publication of dissertation materials for obtaining scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of sciences (Ph.D.).(Decision of the State Accreditation Commission of Ukraine dated 02/28/2017, approved by the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of March, 2017, No. 374)

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel/fax (044) 234-69-75; (095) 244-27-26
Web-site: msu-journal.com
e-mail: panova10000@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff.
In case of reprinting the reference is required.

Recommended for publication
by the Academic Council of the O.O. Bogomolets National Medical University 27.02.2020, protocol № 8

Signed for print 28.02.2020
Conditional printed sheets 11. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House "KIM"
Krzhizhanovskogo Str., 3. Kyiv, 03680, Kyiv
Phone: +38044 221 41 05
Certificate DK № 2888 from 03.07.2007.

Журнал «Медична наука України» включено в список наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора медичних наук та кандидата медичних наук.
(Рішення ДАК України від 28.02.2017, затверджено наказом Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017 № 374).

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (095) 244-27-26 (секретар)
Сайт видання: msu-journal.com
e-mail: panova10000@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку зору редакції.
При передруку посилання обов'язкове.

Рекомендовано до друку
Вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 27.02.2020, протокол № 8

Підписано до друку 28.02.2020
Ум. друк. арк. 11. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим.
Надруковано у ТОВ «Видавництво КІМ»
Україна, 03680, м. Київ, вул. Кржижановського, 3,
Тел. +38044 221 41 05
Свідоцтво ДК № 2888 від 03.07.2007.

Medical Science of Ukraine
Медична наука України

2020, Vol. 16, № 1

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Запухляк О.С., Нецик О.В., Ісаєв Д.С. Синхронізація епілептиформної активності між гіппокампальними полями CA1 та CA3 у синаптичних і несинаптичних умовах в слайсах мозку щурів 3

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Грузевський О.А., Мінухін В.В., Дзигал О.Ф. Стан неспецифічного імунітету при бактеріальному дисбіозі та бактеріальному вагінозі 8

Диндар О.А., Никонюк Т.Р., Неймарк О.С., Половинка В.О., Неймарк С.Л. Фактори ризику виникнення передракових захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку 17

Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння 22

Лютко О.Б., Панченко Л.М., Герасименко С.І., Полулях М.В., Бабко А.М., Герасименко А.С., Автомеєнко Є.М. Вплив мікробної контамінації кісткової тканини на її регенераторний потенціал при тотальному ендопротезуванні у хворих на ревматоїдний артрит 31

CONTENT

THEORETICAL MEDICINE

Zapukhliak O.S., Netsyk O.V., Isaev D.S. Synchronization of epileptiform activity between CA1 and CA3 hippocampal fields under synaptic and non-synaptic conditions in rat brain slices 3

CLINICAL MEDICINE

Gruzevskyy O.O., Minukhin V.V., Dzygal A.F. Nonspecific immunity in bacterial dysbiosis and bacterial vaginosis 8

Dyndar O.A., Nykoniuk T.R., Neimark O.S., Polovynka V.A., Neimark S.L. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age 17

Shypulin V.P., Melnyk N.G. Opportunities of adjuvant therapy with pioglitazone of non-alcoholic fatty liver disease co-ocurring with obesity 22

Liutko O.B., Panchenko L.M., Gerasimenko S.I., Polulyakh M.V., Babko A.M., Gerasimenko A.S., Avtomeenko E.M. Influence of microbial contamination of bone tissue on its regenerator potential in total artroplasty in patients with rheumatoid arthritis 31

Чумаченко О.В., Топчій Д.В., Громовий Ю.С., Пляцко С.В. Компоненти аутологічної крові та їх ефективність при використанні скаффолдів оригінальної конструкції 40

Костюк Т.М., Канюра А.А., Литовченко Н. Анализ эффективности лечения темпоро-мандибулярных расстройств 48

Плиска О.М., Чегертма Е.І., Легенчук О.В. Стан тканин періодонту та особливості клінічного перебігу періодонтиту в постійних зубах з порушенням формування кореня внаслідок травми 52

ОГЛЯДИ

Зябліцев С.В., Панова Т.І., Колеснікова С.В., Нагорний О.В. Черепно-мозкова травма: медико-соціальні та наукові аспекти. Огляд 57

Федьков Д.Л., Комкіна М.О. Прогнозування відповіді лікування у хворих на ревматоїдний артрит. Огляд 67

Нішкумай О.І., Рокита О.І., Черняєва К.І., Коваленко А.А. Есенціальний тромбоцитоз – перехрестя гематології і кардіології. Огляд 77

REVIEW

Chumachenko O.V., Topchii D.V., Gromovy Y.S., Plyatsko S.V. Autologous blood components and their performance in scaffoldes made by original technology 40

Kostiuk T.M., Kaniura A.A., Lytovchenko N. Analysis of efficiency of the temporo-mandibular disorders treatment 48

Plyska O., Chehertma E., Lehenchuk O. Periodont tissues status and features of clinical course of apical periodontitis of permanent teeth with disorders of root formation as a result of injury 52

REVIEW

Ziablitsev S.V., Panova T.I., Kolesnikova S.V., Nagorniy O.V. Brain injury: medico-social and scientific aspects. Review 57

Fedkov D.L., Komkina M.O. Treatment response prediction in patients with rheumatoid arthritis. Review 67

Nishkumay O.I., Rokita O.I., Chernyaeva E.I., Kovalenko A.A. Essential thrombocytosis is the intersection of hematology and cardiology. Review 77

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.01
UDC 612.8.01

SYNCHRONIZATION OF EPILEPTIFORM ACTIVITY BETWEEN CA1 AND CA3 HIPPOCAMPAL FIELDS UNDER SYNAPTIC AND NON-SYNAPTIC CONDITIONS IN RAT BRAIN SLICES

Zapukhliak O.S. (https://orcid.org/0000-0001-5704-7529)
Netsyk O.V. (https://orcid.org/0000-0001-6869-7834)
Isaev D.S. (https://orcid.org/0000-0002-4126-2563)
Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine
tramantana.z@gmail.com

Relevance. Over-synchronization of neuronal activity results in epileptic-like discharges that can lead to seizures and status epilepticus. Understanding mechanisms of neural net synchronization could provide new insights into the treatment of epileptic disorders.

Objective: to compare the levels of synchronization between CA3 and CA1 hippocampal zones during epileptiform activity induced under synaptic and non-synaptic conditions.

Materials and Methods. Transverse brain slices were obtained from 12-14 days old rats. For induction of epileptiform activity common pro-epileptic agents were used: bicuculline and 4-aminopiridine. Nonsynaptic epileptiform activity was induced by perfusion brain slices with low-Ca^{2+} and Cd^{2+}-containing artificial cerebrospinal fluid (aCSF). Simultaneous extracellular recordings of field potentials were obtained from the CA3 and CA1 pyramidal cell layer with extracellular glass microelectrodes (2–3 MΩ). Signals were then low-pass filtered (kHz), amplified using a 2-channel differential amplifier M1800, digitized at 10 kHz using analog-to-digital converter. The level of synchronization between CA3 and CA1 was evaluated using cross-correlation analysis.

Results: Perfusion hippocampal slices with bicuculline and 4-aminopyridine induced epileptiform activity with high level of synchronization between CA3 and CA1 hippocampal zones. Removing Ca^{2+} from extracellular solution as well as adding CdCl2 to the perfusion aCSF induced epileptiform activity that was not synchronized between hippocampal CA3 and CA1 fields.

Conclusions: Synaptic interaction account for high level of CA3-CA1 synchronization induced by pro-epileptic agents bicuculline and 4-aminopiridine. Under non-synaptic conditions, local cellular interactions induce epileptiform activity with no synchronization between CA3 and CA1 hippocampal zones.

Keywords: epileptiform activity, hippocampal slices, synchronization.

Relevance. Selective synchronization of neuronal firing is required condition for physiological brain oscillations. However, over-synchronization of neuronal activity results in epileptic-like discharges, which can lead to seizures and status epilepticus. Mechanisms of neuronal net synchronization only partially understood [1]. Neurons can generate oscillatory activity, driven either by the intracellular mechanisms or by the interaction with other neurons. Rhythmic firing of action potentials produces rhythmic depolarization of connected and nearby neurons. Synaptically connected neurons are synchronized by postsynaptic depolarization, while neurons in close proximity have several non-synaptic mechanisms of synchronization: electrical field interactions, fluctuations in extracellular ion concentrations, ephaptic transmission, and electrotonic coupling through gap-junctions [2].

Seizures are useful model to study synchronization between brain structures as well as within local brain fields. During the application of proepileptic agents thousands to millions of neurons that are connected synaptically through the brain fire simultaneously [3]. Calcium ions are crucial for synaptic release and lack of Ca^{2+} results in failure of neuronal synchronization through synaptic connections. Several studies demonstrate the ability of neurons to synchronize their activity in the absence of synaptic connection [2]. During prolonged epileptic seizures, Ca2+ concentration in extracellular milieu could drop lower than 0.5 mM, enabling non-synaptic interactions [2].

Objective. The aim of this study was to estimate synchronization of epileptiform activity in CA1 and CA3 hippocampal fields under synaptic and non-synaptic conditions in vitro. We used bicuculline and 4-aminopyridine (4-AP) to induce epileptiform activity that accounted for by synaptic interactions. We induced non-synaptic epileptiform activity by reducing extracellular Ca^{2+} concentration or by blocking voltage-gated Ca^{2+} channels with $CdCl_2$. Understanding the mechanisms of neuronal net synchronization can improve our knowledge about field synchronization in hippocampus as well as about mechanisms of epileptic seizures.

Materials and methods. All experimental procedures were performed on Wistar rats according to the guidelines set by the National Institutes of Health for the humane treatment of animals and approved by the Animal Care Committee of Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Science of Ukraine.

Slice preparation

Postnatal day 10-14 rats were deeply anesthetized using sevoflurane and decapitated. Transverse brain slices were prepared according to the technique described previously [4]. Briefly, brains were removed and placed

in the ice-cold aCSF of the following composition, (in mM): 126 NaCl, 3.5 KCl, 2 $CaCl_2$, 1.3 $MgCl_2$, 1.25 NaH_2PO_4, 24 $NaHCO_3$ and 11 glucose (pH 7.35). The cerebellum and the frontal lobe were then removed, and 500 μm thick slices were cut using Vibroslice NVSL (World Precision Instruments, Sarasota, FL). Slices were allowed to equilibrate at the room temperature and constantly oxygenated aCSF for at least 2 hr before the experiment. A total of 40 were used throughout this study. Spontaneous non-synaptic bursting was induced using a modified aCSF of following composition:

i) low-Ca^{2+} aCSF, (in mM): 115 NaCl, 5 KCl, 1 $MgCl_2$, 1.25 NaH_2PO_4, 24 $NaHCO_3$, 11 D-glucose;

ii) Cd^{2+}-containing aCSF: 115 NaCl, 5 KCl, 1 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 1.25 NaH_2PO_4, 24 $NaHCO_3$, 11 D-glucose and $CdCl_2$ = 15μm; Synaptically-dependent seizure-like activity was evoked by perfusion hippocampal slices with the aCSF containing bicuculline (10 μM) or 4-aminopyridine (100μM).

All chemicals were purchased from Sigma (St. Louis, MO).

Extracellular recordings and data analysis

For extracellular recordings slices were transferred to a submerged recording chamber and perfused with oxygenated aCSF (25–27°C) at a rate of 2–3 ml/min. Temperature control was performed with the Dual

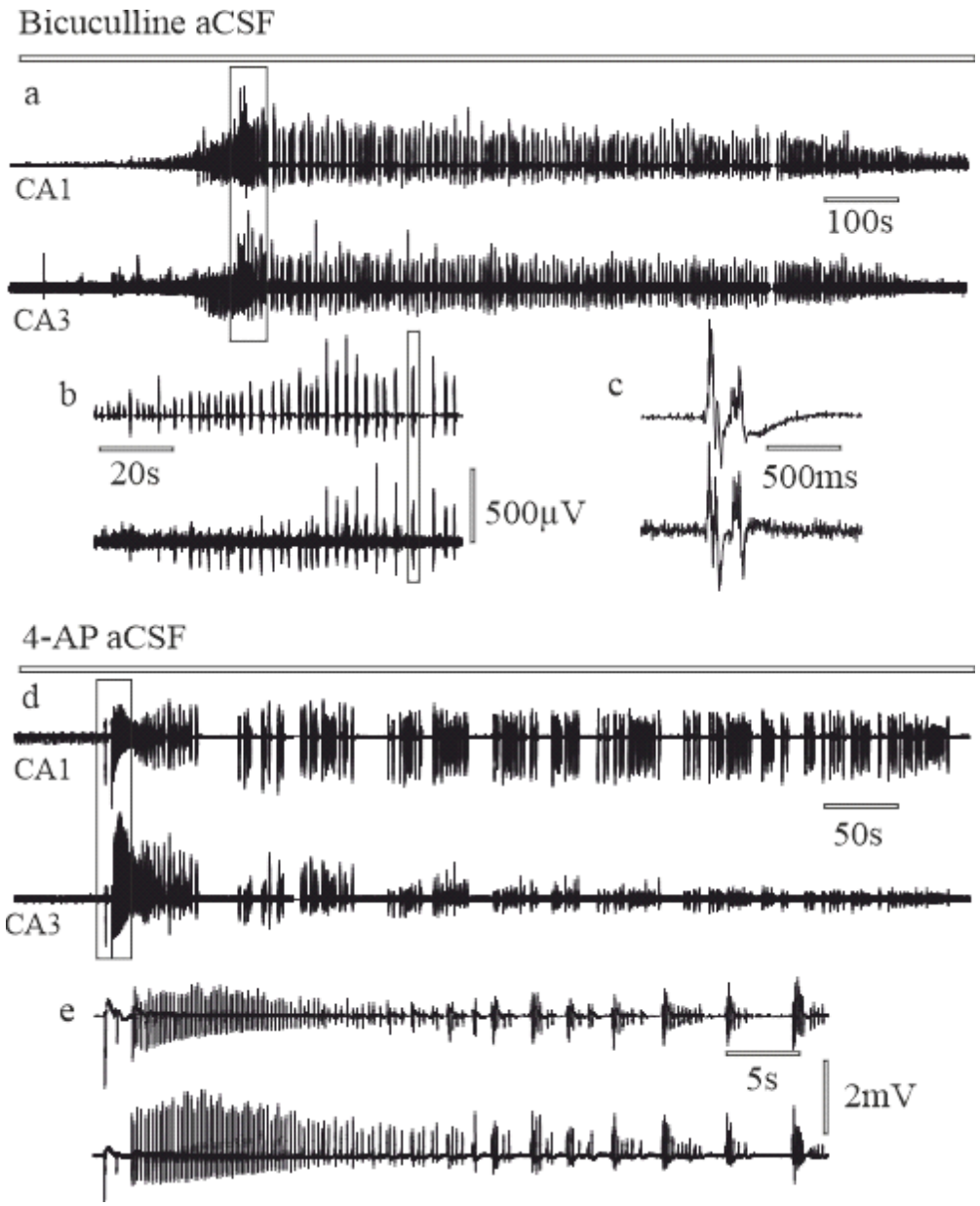


Figure 1. Electrographic correlates of synaptic epileptiform activity in hippocampal slices: a) Simultaneous extracellular recording in CA1 and CA3 zones during perfusion rat hippocampal slices with bicuculline. Portions of the recording outlined with boxes are shown on enlarged scale on b) and c). d) Simultaneous recording of epileptiform activity induced by 4-AP. e) Synchronous development of the epileptiform discharges in CA1 (upper channel) and CA3 (lower channel).

Temperature Controller (TC-144, Warner Instruments). Simultaneous extracellular recordings of field potentials were obtained from the CA3 and CA1 pyramidal cell layer with extracellular glass microelectrodes (2–3 MΩ) filled with aCSF. Signals were then low-pass filtered (kHz), amplified using a 2-channel differential amplifier M1800 (A-M Systems, Carlsborg, WA), digitized at 10 kHz using analog-to-digital converter (NI PCI-6221; National Instruments, Austin, TX).Online analysis was performed using the WinWCP program (Strathclyde Electrophysiology Software, University of Strathclyde, Glasgow, UK). Statistical analysis was performed using Clampfit (Axon Instruments), Origin 8.0 (OriginLab, Northampton, MA) and MiniTab (State College, Pennsylvania, USA).The level of synchronization between CA3 and CA1 was measured using cross-correlation analysis. Cross-correlation function (CCF) was calculated for paired signal samples (1–2 seconds duration) of simultaneous records from CA3 and CA1 Summary data were evaluated for each series of experiments are presented as mean ± SD. For statistical analysis ANOVA followed by Tukey test were used and $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results and discussion. Bicuculline, competitive antagonist of GABA(A) receptors – is widely used drug for epilepsy research. Because activation of GABA channels provides inhibitory signaling, blockade of GABA receptors in the hippocampus results in the increased neuronal firing

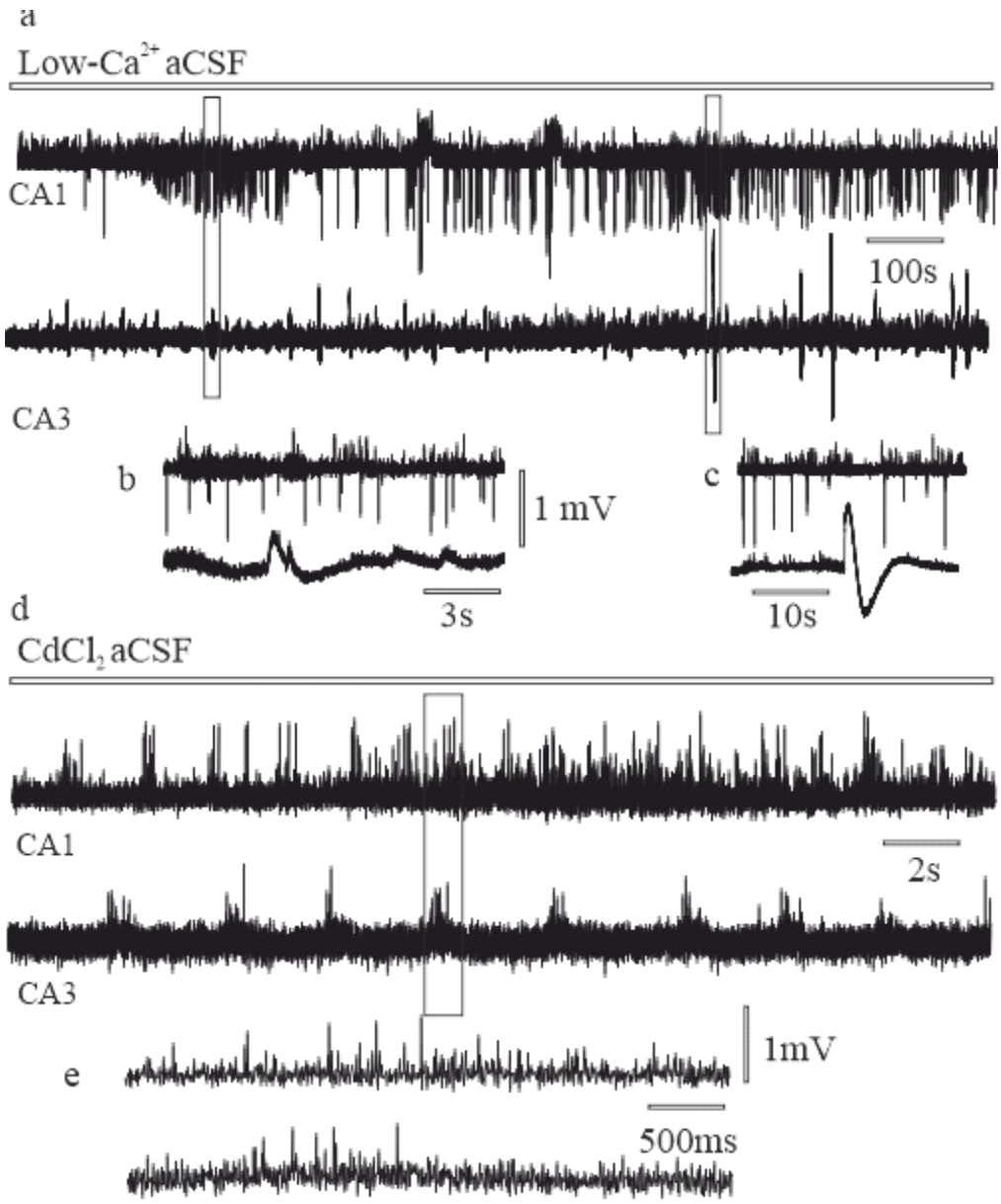


Figure 2. Electrographic correlates of nonsynaptic epileptiform activity in hippocampal slices: a) Simultaneous recording in CA3 and CA1 zones during the perfusion with low-Ca2+ aCSF. Portions of the recording outlined in boxes are shown on b) and c) revealing non-correlating epileptiform discharges. d) Simultaneous recording in CA1 and CA3 zones reveal no synchronization of epileptiform activity induced by CdCl2. e) Portion of the recording outlined in box.

[5]. In our first set of experiments, we applied bicuculline (10μM) during simultaneous recording of hippocampal field potentials in CA3 and CA1. Application of bicuculline evoked recurrent field discharges in CA1 as well in CA3 zones of hippocampus (n=10, Fig. 1a, c). Field discharges were highly synchronized between CA3 and CA1 with mean cross-correlation of 0.8±0.19.

4-Aminopyridine is blocker of Kv1 family of potassium channels. Blockade of potassium channels leads to the prolongation of action potential and finally to seizure-like activity on the net level [6]. In our second set of experiments, we applied 4-AP (100μM) during simultaneous recording of hippocampal field potentials in CA3 and CA1. Application of 4-AP induced seizure-like-activity (SLA) in CA1 and CA3 fields of hippocampus (n=10). Similarly, induced field discharges were highly synchronized between CA3 and CA1 with mean cross-correlation of 0.67±0.09, (Fig. 1 d, e).

In our third set of experiments, we perfused hippocampal slices with low-Ca^{2+} aCSF. Previously it was shown, that removing Ca^{2+} from extracellular solution increases cellular excitability, which results in the appearance of electrical field discharges. Application of low-Ca^{2+} aCSF induced seizure-like activity in CA1 and CA3 zones of hippocampus (n=10 Fig. 2a), however SLA appeared in both hippocampal zones independently and mean cross-correlation was 0.28±0.17, (Fig.2 b, c).

Voltage-gated Ca^{2+} channels play key role in calcium-dependent synaptic release. Cd^{2+} is a nonselective blocker of the voltage-gated Ca^{2+} channels and is used to prevent Ca^{2+} influx into the cells [7]. Previously it was shown, that addition of Cd^{2+} to extracellular aCSF induced SLA that was similar to low-Ca^{2+} discharges [2]. In present study, application of Cd^{2+} induced seizure-like activity in CA3 as well in CA1 zones of hippocampus (n=10). Similarly to the low-Ca^{2+} SLA, epileptic activity induced in Cd^{2+}-containing aCSF was not synchronous between CA3 and CA1 hippocampal fields with mean cross-correlation of 0.21±0.08 (Fig. 2 d).

Our results demonstrate that synchronization of seizure-like activity between CA3 and CA1 depends on the synaptic transmission and Ca^{2+} channel activation (Fig.3). In the bicuculline model of SLA inhibitory synaptic activity is blocked, while excitatory synapses are untouched. Overwhelming excitatory signaling results in fast spread of synchronous neuronal firing through the hippocampus [8]. Similarly, application of 4-AP induced recurrent field discharges synchronous between CA3 and CA1. While in 4-AP model of SLA inhibitory and excitatory synapses were not affected, blockade of potassium channels altered cellular inhibitory mechanism. As result of decreased inhibitory properties of neuronal membrane, cells fire more often with following synchronization between hippocampal structures [9]. In both models of non-synaptic epilepsy, we did not observe synchronization of SLA between CA1 and CA3 zones of hippocampus. While non-synaptic conditions induced robust SLA in CA3 and CA1, such activity cannot synchronize between hippocampal fields, but plays important role in local cellular synchronization.

Conclusion. Synaptic connections provide synchronization in a large scale of hippocampus network, while non-synaptic mechanisms support only local field synchronization.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 07.12.2019
Після доопрацювання / Revised: 25.12.2019
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Jiruska P., de Curtis M., Jefferys J., Schevon C., Schiff S., Schindler K Synchronization and Desynchronization in Epilepsy: Controversies and Hypotheses // J Physiol. 2013; 591(4): 787-9. https. // doi:10.1113/jphysiol.2012.239590.
2. Jefferys J. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions // Physiological reviews. 1995; 75(4): 689-723. https. // doi: 10.1152/physrev.1995.75.4.689.
3. Kapur J. Is Epilepsy a Disease of Synaptic Transmission? // Epilepsy Currents. 2008; 8(5): 139-41. https // doi: 10.1111/j.1535-7511.2008.00271.x.
4. Isaev D., Ivanchick G., Khmyz V., Isaeva E., Savrasova A., Krishtal O. et al. Surface charge impact in low-magnesium model of seizure in rat hippocampus // Journal of neurophysiology. 2012; 107(1): 417-23. https // doi: 10.1152/jn.00574.2011.
5. Khalilov I., Khazipov R., Esclapez M., Ben-Ari Y. Bicuculline Induces Ictal Seizures in the Intact Hippocampus Recorded in Vitro // Europian Journal Pharmacology. 1997; 319(2-3): R5-6. https // doi: 10.1016/s0014-2999(96)00964-8.
6. Armand V., Hoffmann P., Vergnes M., Heinemann U. Epileptiform Activity Induced by 4-aminopyridine in Entorhinal Cortex Hippocampal Slices of Rats With a Genetically Determined Absence Epilepsy (GAERS) // Brain Research. 1999; 841(1-2): 62-9. https // doi: 10.1016/s0006-8993(99)01781-3.
7. Sun X., Gu X., Haddad G. Calcium Influx via L- And N-type Calcium Channels Activates a Transient Large-Conductance Ca^{2+}-activated K^+ Current in

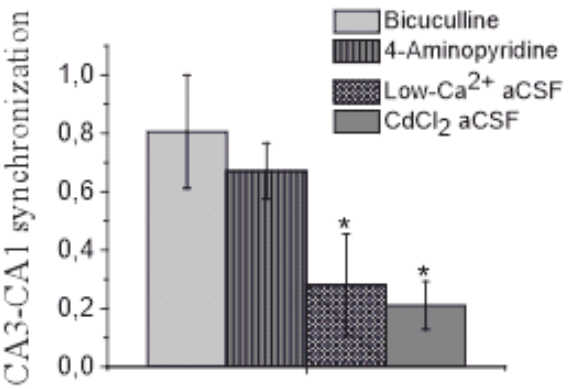


Figure 3. Summary data on synchronization of seizure-like activity between CA3 and CA1 hippocampal fields. CA3-CA1 synchronization level was evaluated as the mean values of cross-correlation function maximums. Asterisk sign indicates p≤0.05.

Mouse Neocortical Pyramidal Neurons // Journal of Neuroscience. 2003; 23(9): 3639-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-09-03639.2003.
8. Dehghani N., Peyrache A., Telenczuk B., Le Van Quyen M., Halgren E., Cash S. et al. Dynamic Balance of Excitation and Inhibition in Human and Monkey Neocortex // Scientific Reports. 2016; 6: 23176. https // doi:10.1038/srep23176
9. Villa C., Combi R. Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes: An Updated Overview // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2016; 10: 81. https // doi: 10.3389/fncel.2016.00081

СИНХРОНІЗАЦІЯ ЕПІЛЕПТИФОРМНОЇ АКТИВНОСТІ МІЖ ГІППОКАМПАЛЬНИМИ ПОЛЯМИ CA1 ТА CA3 У СИНАПТИЧНИХ І НЕСИНАПТИЧНИХ УМОВАХ В СЛАЙСАХ МОЗКУ ЩУРІВ

Запухляк О.С., Нецик О.В., Ісаєв Д.С.
Інститут фізіології імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
tramantana.z@gmail.com

Актуальність. Пересинхронізація нейронної активності призводить до епілептичних розрядів, які можуть призвести до судом і епілептичного стану. Розуміння механізмів синхронізації нейронної мережі може дати нові уявлення про лікування епілептичних розладів.

Мета: порівняти рівні синхронізації між гіппокампальними зонами CA3 та CA1 під час епілептиформної активності, індукованої в синаптичних та несинаптичних умовах.

Матеріали та методи. Поперечні зрізи мозку отримували від щурів віком 12-14 днів. Для індукції епілептиформної активності використовувались загальні проепілептичні засоби: бікукулін та 4-амінопіридин. Несинаптичну епілептиформну активність індукували шляхом перфузії зрізів мозку штучною спинномозковою рідиною (aCSF) з низьким вмістом Ca2+ та Cd2+. Одночасні позаклітинні записи потенціалів були отримані із шару пірамідних клітин CA3 та CA1 за допомогою позаклітинних скляних мікроелектродів (2-3 МОм). Потім сигнали були відфільтровані низькочастотним фільтром (кГц), підсилені за допомогою 2-канального диференціального підсилювача M1800, оцифрові при 10 кГц за допомогою аналого-цифрового перетворювача. Рівень синхронізації між CA3 та CA1 оцінювали за допомогою крос-кореляційного аналізу.

Результати: Перфузія гіпокампальних зрізів бікукуліном та 4-амінопіридином спричиняла епілептиформну активність з високим рівнем синхронізації між гіпокампальними зонами CA3 та CA1. Видалення Ca2+ з позаклітинного розчину, а також додавання CdCl2 до перфузійного розчину aCSF спричиняли епілептиформну активність, яка не синхронізувалася між полями CA3 та CA1 гіпокампа.

Висновки: Високий рівень синхронізації CA3-CA1, індукованої проепілептичними агентами бікукуліном та 4-амінопіридином, пояснюється синаптичною взаємодією. У несинаптичних умовах локальні клітинні взаємодії індукують епілептиформну активність без синхронізації між гіпокампальними зонами CA3 та CA1.

Ключові слова: епілептиформна активність, гіпокампальні зрізи, синхронізація.

СИНХРОНИЗАЦИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕЖДУ ГИППОКАМПАЛЬНЫМИ ПОЛЯМИ CA1 И CA3 В СИНАПТИЧЕСКИХ И НЕСИНАПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ В СЛАЙСАХ МОЗГА КРЫС

Запухляк О.С., Нецык О.В., Исаев Д.С.
Институт физиологии им. А.А. Богомольца, Киев, Украина
tramantana.z@gmail.com

Актуальность. Чрезмерная синхронизация активности нейронов приводит к эпилептическим разрядам, которые могут привести к судорогам и эпилептическому статусу. Понимание механизмов синхронизации нейронной сети может дать новые представления в лечении эпилептических расстройств.

Цель: сравнить уровни синхронизации между зонами гиппокампа CA3 и CA1 во время эпилептиформной активности, индуцированной в синаптических и несинаптических условиях.

Материалы и методы. Поперечные срезы мозга были получены у крыс в возрасте 12-14 дней. Для индукции эпилептиформной активности использовали обычные проэпилептические агенты: бикукуллин и 4-аминопиридин. Несинаптическая эпилептиформная активность индуцировали путём перфузии срезов мозга искусственной спинномозговой жидкостью (aCSF) с низким содержанием Ca2+ и Cd2+. Одновременные внеклеточные записи потенциалов были получены из слоя пирамидных клеток CA3 и CA1 с использованием внеклеточных стеклянных микроэлектродов (2-3 МОм). Затем сигналы подвергались фильтрации низкочастотым фильтром (кГц), усиливались с использованием 2-канального дифференциального усилителя M1800, оцифровывались при 10 кГц с использованием аналого-цифрового преобразователя. Уровень синхронизации между CA3 и CA1 оценивался с использованием кросс-корреляционного анализа.

Результаты. Перфузия гиппокампальных срезов бикукуллином и 4-аминопиридином вызывала эпилептиформную активность с высоким уровнем синхронизации между гиппокампальными зонами CA3 и CA1. Удаление Ca2+ из внеклеточного раствора, а также добавление CdCl2 к перфузионному раствору aCSF вызывали эпилептиформную активность, которая не была синхронизирована между полями CA3 и CA1 гиппокампа.

Выводы. Высокий уровень синхронизации CA3-CA1, индуцированной проэпилептическими агентами бикукулином и 4-аминопиридином, объясняется синаптическим вз аимодействием. В несинаптическх условиях локальные клеточные взаимодействия индуцируют эпилептиформную активность без синхронизации между гиппокампальными зонами CA3 и CA1.

Ключевые слова: эпилептиформная активность, срезы гиппокампа, синхронизация.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.02
УДК 618.15-002:616-093-/098

СТАН НЕСПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ДИСБІОЗІ ТА БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ

[1] ***Грузевський О.А.*** (https://orcid.org/0000-0003-1953-8380)
[2] ***Мінухін В.В.*** (https://orcid.org/0000-0002-9682-9686)
[1] ***Дзигал О.Ф.*** (https://orcid.org/0000-0001-5108-1945)

[1]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2]Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова, Харків, Україна
gruzevskiy@ua.fm

Актуальність. Стан бактеріального дисбіозу та вагінозу (БВ) характеризується формуванням як системного, так і локального імунодефіциту, що відповідає збільшенню кількості патогенної мікробіоти. Потребує вивчення стан неспецифічних факторів клітинної та гуморальної резистентності при розвитку бактеріального дисбіозу та БВ.

Мета – визначити стан неспецифічного імунітету при бактеріальному дисбіозі та БВ за вмістом CD16+ клітин, а також показниками у крові та вагінальному секреті фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) та вмісту компонентів комплементу С3 і С4.

Матеріали та методи. Залучені дані 298 жінок, які за індексом умовно-патогенної мікрофлори (ІУПМ) та показником мікробіоти (ПМБ) були розподілені на групи: нормоценоз (n=53), дисбіоз I (n=128) і II ступеню (n=117); серед останніх виокремлено 83 пацієнтки з ПНБ>1 lg ГЕ/зразок, в яких був встановлений БВ. Молекулярно-генетичні дослідження зіскрібка епітелію з задньобокової стінки піхви проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Кількісно визначали факультативні і облігатні анаероби, міко- і уреплазми та дріжджоподібні гриби. Кількісне визначення клітин CD16+ проведено із застосуванням еритроцитарних діагностикумів НПЛ «Гранум» (Україна). Традиційними імунологічними методами визначали ФАЛ та компоненти комплементу С3 і С4 в крові і вагінальній рідини. Для статистичного і регресійного аналізу використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати. При прогресуванні дисбіозу мало місце збільшення рівню у крові CD16-клітин, що сягало максимуму при дисбіозі II ступеню (у 1,1-1,2 рази; $p \leq 0,005$). При наростанні дисбіозу показано формування недостатності фагоцитозу, що було більшою мірою притаманне БВ та мало місце як на системному, так і на локальному рівнях (зниження ФАЛ крові у 2,5 рази та у 5,4 рази у вагінальному секреті). Вміст компонентів комплементу змінювався однаковим чином у крові та у вагінальному секреті – збільшувався при дисбіозі I ступеню та знижувався при дисбіозі II ступеню, максимальною мірою – при БВ (С3 – у 1,6 рази в крові і у 5,0 рази у вагінальному секреті; $p<0,001$). Зміни досліджених показників були більш вираженими на локальному рівні.

Висновок. При прогресуванні бактеріального дисбіозу та БВ формувалася недостатність неспецифічного імунітету як на системному рівні, так і локально. Зміни досліджених показників у вагінальному секреті були більш вираженими, що сприяло розвитку БВ.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, CD16+, фагоцитарна активність лейкоцитів, комплемент

Актуальність. Бактеріальний вагіноз (БВ) являє собою інфекційний незапальний синдром, який проявляється вагінальним дисбіозом та супроводжується надмірним вмістом облігатно- і факультативно-анаеробних умовно патогенних мікроорганізмів при зниженні вмісту або відсутності *Lactobacillus spp*. [1, 2]. Проблема БВ має велике медичне значення, оскільки збільшення вмісту стрепто- та стафілококів, ентеробактерій у мікробіоті, кандидоз спричиняють запальні захворювання органів малого таза, передчасні пологи та інфекції матері і новонародженого [3, 4], обумовлюють підвищену чутливість до ВІЧ- [5] і папілома-вірусної інфекції та асоційовані з раком шийки матки [6, 7].

Причинами БВ є порушення екосистеми піхви внаслідок пригнічення природних захисних механізмів – мікробіоценозу піхви, утворення факторів колоніальної резистентності, а також локального неспецифічного імунного захисту (реакцій фагоцитозу та активації комплементу, тощо) [8, 9]. Активовані молекулярними мікробними патогенами макрофаги слизової оболонки піхви через утворення прозапальних цитокінів [10] запускають клітинні і гуморальні імунні реакції [11]. При БВ на тлі збільшення абсолютної кількості умовно-патогенних чинників (*Gardnerella Vaginalis, Mycoplasma hominis* та інш.) спостерігається зниження системної і місцевої запальної реакції [12].

CD16, також відомий як FcγRIII, знаходиться на поверхні природних клітин-кілерів (NK), нейтрофілів, моноцитів та макрофагів [13] та активується Fc-ланцюгами антитіл IgG [14]. FcγRIII активує дегрануляцію, фагоцитоз та окислювальний вибух у нейтрофілах, що дозволяє їм руйнувати опсонізовані

патогени [15]. Активація NK через FcγRIII запускає лізис клітини-мішені та здійснює таким чином антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Найголовнішим є здатність NK-клітин, на відміну від інших цитотоксичних клітин (у тому числі CD8), запускати цитоліз клітин-мішеней без пресенсибілізації та залучення антигенів MHC класів I або II [13]. До інших властивостей клітин CD16+ належить здатність до продукції цитокінів.

При БВ експресія CD16+ нейтрофілів була підвищена порівняно з нормоцинозом, що, на думку авторів, сприяє запаленню [16]. Поширеність *Gardnerella vaginalis* та грамнегативних анаеробів при БВ відповідала підвищенню CD16+ клітин у пацієнток з повторними викиднями, що вказувало на зв'язок між мікробіотою піхви, місцевим запаленням та недостатністю місцевого імунітету [17].

Система комплементу – це комплекс протеолітичних ферментів, призначений для гуморального захисту організму від дії патогенів, який є важливим компонентом неспецифічної імунної системи [13]. Центральний компонент цього каскаду – С3, активація якого за альтернативним шляхом здатна привести до знищення патогенну без участі антитіл та макрофагів. Стан системи комплементу при бактеріальному дисбіозі та його роль у розвитку БВ потребують подальшого вивчення [8, 9].

Таким чином, актуальним завданням є уточнення стану неспецифічних факторів клітинної та гуморальної резистентності при розвитку бактеріального дисбіозу та БВ.

Мета дослідження – визначити стан неспецифічного імунітету при бактеріальному дисбіозі та БВ за вмістом CD16+ клітин, а також показниками у крові та вагінальному секреті фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) та вмісту компонентів комплементу С3 і С4.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні обстежено 298 жінок у віці від 16 до 64 років, які звернулися до гінеколога для профілактичного огляду або з приводу скарг на дискомфорт в області геніталій. Критерієм виключення була наявність у зіскрібках епітелію піхви безумовно патогенних мікроорганізмів (*Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* та *Herpes Simplex Virus 1,2*). Присутність у вагінальних мазках більш ніж 15-20 лейкоцитів в полі зору, що вказувало на наявність запальної реакції, також було критерієм виключення.

Під час огляду проводили взяття зіскрібка епітелію з задньобокової стінки піхви за допомогою урогенітального зонда. Молекулярно-генетичні дослідження проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК виділяли за допомогою набору реактивів «Проба-ГС» (ТОВ «ДНК-технологія», РФ). Ампліфікацію пробірок з реакційною сумішшю проводили в ампліфікаторі «DTLite» (ТОВ «ДНК-технологія», РФ). Для дослідження стану біоценозу піхви використовували тест-систему «Фемофлор 16», яка призначена для проведення ПЛР в режимі реального часу. Мікробіоту кількісно оцінювати за такими показниками [18]: загальна бактеріальна маса (ЗБМ), нормобіота (*Lactobacillus spp.*), облігатні анаероби (*Atopobium vaginalis, Eubacterium spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porhhyromonas spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococ spp., Sneathia spp., Leptotrihia spp., Fusobacterium spp.*), факультативні анаероби (*Enterobacteriaceae spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*), мікоплазма (*Ureaplasma urealiticum + parvum, Mycoplasma hominis + genitalium*) і дріжджоподібні гриби (*Candida spp.*).

Критерієм для розподілу пацієнток на групи був обраний індекс умовно-патогенної мікрофлори (ІУПМ), який розраховували, як різницю між сумою всіх умовно-патогенних мікроорганізмів і кількістю лактобактерій (в lg ГЕ/зразок). При нормоценозі ІУПМ був нижчим від -3 lg ГЕ/зразок (1 група; n=53), при дисбіозі I ступеня ІУПМ був у діапазоні від -3 до -1 lg ГЕ/зразок (2 група; n=128) і при дисбіозі II ступеню ІУПМ був більше -1 lg ГЕ/зразок (3 група; n=117) [19]. Групи з дизбіозом розподіляли на підгрупи за показником нормобіоти (ПНБ), який розраховували як різницю між ЗБМ і кількістю лактобактерій (в lg ГЕ/зразок). У 2 групі виділено три підгрупи: перша – з ПНБ≤0,3 lg ГЕ/зразок (n=23), друга – з ПНБ від 0,3 до 1,0 lg ГЕ/зразок (n=83) і третя – з ПНБ>1 lg ГЕ/зразок (n=22). У 3 групі виділено дві підгрупи: перша – з ПНБ≤1 lg ГЕ/зразок (n=34) і друга – з ПНБ>1 lg ГЕ/зразок (n=83). В останній підгрупі ступінь дисбіозу був максимальним та відповідав стану БВ [20].

Кількісне визначення клітин CD16+ проведено із застосуванням еритроцитарних діагностикумів НПЛ «Гранум» (Україна). Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) проводили з використанням суспензії клітин дріжджів (НПЛ «Гранум», Україна). Після фарбування за Романовським-Гімза мазки вивчали під мікроскопом у імерсійній системі (не менше 200 клітин) і розраховували показники фагоцитозу: фагоцитарна активність лейкоцитів (ФАЛ) – середнє число часток, поглинених одним активним нейтрофілом і індекс ФАЛ ($I_{ФАЛ}$) – відсоток фагоцитів з числа полічених нейтрофілів. Кількісне визначення компонентів комплементу С3 і С4 в крові і вагінальної рідини проводили імунотурбодіметричним методом з використанням реагентів «PLIVA-Lachema Diagnostica s.r.o» (Чехія). Каламутність розчинів при турбодіметрії вимірювали на лабораторному турбодиметрі 2100 N IS (Hach, USA).

Для описової статистики даних використовували середнє арифметичне (M) і помилку середньої (m).

Парні незалежні вибірки даних порівнювали за критерієм Манна-Уїтні (U). Значимість всіх відмінностей приймали при p<0,05. Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет програм Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У наших дослідженнях (табл. 1) з'ясовано, що вміст у крові клітин CD16+ перевищує такий при нормоценозі у третій підгрупі 2 групи та у 3 групі, причому приблизно однаковою мірою – у 1,1-1,2 рази (p≤0,005). Така динаміка відображена на рисунку 1 та вказує на активацію системи клітинної неспецифічної резистентності при прогресуванні дисбіозу за умов його значного вираження

Наявність достеменних трендів, які показували зміни показників вмісту у крові клітин CD16+ при розвитку дисбіозу та БВ підтверджена дисперсійним аналізом оцінки розбіжностей відповідних показників між підгрупами (табл. 1): величина F склала 12,7 (p<0,001).

Отже, такі результати вказували на залежність ступеню прогресування дисбіозу та активації клітин CD16+, яка сягала максимального ступеню при вираженому дисбіозі. Відомо, що після зв'язування з Fc-фрагментом IgG, CD16 індукує генетичну транскрипцію прозапальних цитокінів, що може пригнічуватися бактеріальними ліпополісахаридами [17] та може реалізуватися на тлі БВ.

Активність основної ланки неспецифічної клітинної резистентності – фагоцитозу – оцінювали за рівнем фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) периферичної крові та за $I_{ФАЛ}$ (табл. 1). ФАЛ показує: скільки, у середньому, кожний лейкоцит крові має поглинених латексних часток, і в нормі складає 11,3±1,0 ум.од. [13]. У нашому дослідженні при нормоценозі величина ФАЛ склала 10,19±0,23 ум.од. Загальною динамікою показника виявилося його зниження відповідно до тяжкості дисбіозу (рис. 2): ФАЛ була знижена майже однаковою мірою у 3-й підгрупі 2-ої групи та у 1-й підгрупі 3-ої групі (у 1,4-1,6 рази; p<0,001), тобто – за умов розвитку вираженого дисбіозу. Максимальною мірою ФАЛ була зниженою у 2-й підгрупі 3-ої групи, тобто при БВ (у 2,5 рази; p<0,001). Відповідно, ФАЛ при БВ був значуще нижче показників за розвинений дисбіоз (у 1,5-1,8 рази; p<0,001).

$I_{ФАЛ}$ у крові, який у відсотках відображає частку клітин, що вступили у фагоцитоз, від їх загальної кількості, при нормоценозі склав 51,6±0,92% (див. табл. 1). Тобто, в нормі близько половини лейкоцитів

Таблиця 1

Деякі показники неспецифічної імунної резистентності у крові (M±m)

Група	Підгрупа	CD16, Г/л	ФАЛ, ум.од.	$I_{ФАЛ}$, %	C3, мг/мл	C4, мг/мл
1 (нормоценоз), n=53		0,17± 0,05	10,19± 0,23	51,60± 0,92	1,295± 0,037	0,346± 0,008
2 (дисбіоз I ступеня), n=128	1 (n=23)	0,16± 0,01	10,10± 0,44	54,42± 1,91	1,377± 0,073	0,350± 0,014
	2 (n=83)	0,18± 0,06	9,75± 0,24	52,71± 0,82	1,932± 0,037	0,762± 0,014
	3 (n=22)	0,20± 0,06	6,27± 0,26	36,81± 1,18	2,150± 0,061	0,775± 0,033
3 (дисбіоз II ступеня), n=117	1 (n=34)	0,20± 0,05	7,25± 0,23	37,04± 1,22	1,428± 0,042	0,509± 0,012
	2 (n=83)	0,22± 0,04	4,07± 0,07	22,57± 0,39	0,780± 0,014	0,301± 0,005
Статистична процедура порівняння результатів						
$p(MW)^1$		0,309	0,635	0,205	0,336	0,534
$p(MW)^2$		0,911	0,265	0,215	<0,001	<0,001
$p(MW)^3$		0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p(MW)^4$		<0,001	<0,001	<0,001	0,025	<0,001
$p(MW)^5$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
F		12,676	150,717	244,001	189,827	278,792
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: вірогідність розбіжностей з використанням U-критерію Манна-Уітні між відповідними показниками в 1 групі та: $p(MW)^1$ – в 1-й підгрупі 2-ї групи, $p(MW)^2$ – в 2-й підгрупі 2-ї групи, $p(MW)^3$ – в 3-й підгрупі 2-ї групи, $p(MW)^4$ – в 1-й підгрупі 3-ї групи, $p(MW)^5$ – в 2-й підгрупі 3-ї групи; F – результат і p – вірогідність дисперсійного аналізу оцінки розбіжностей відповідних показників між підгрупами

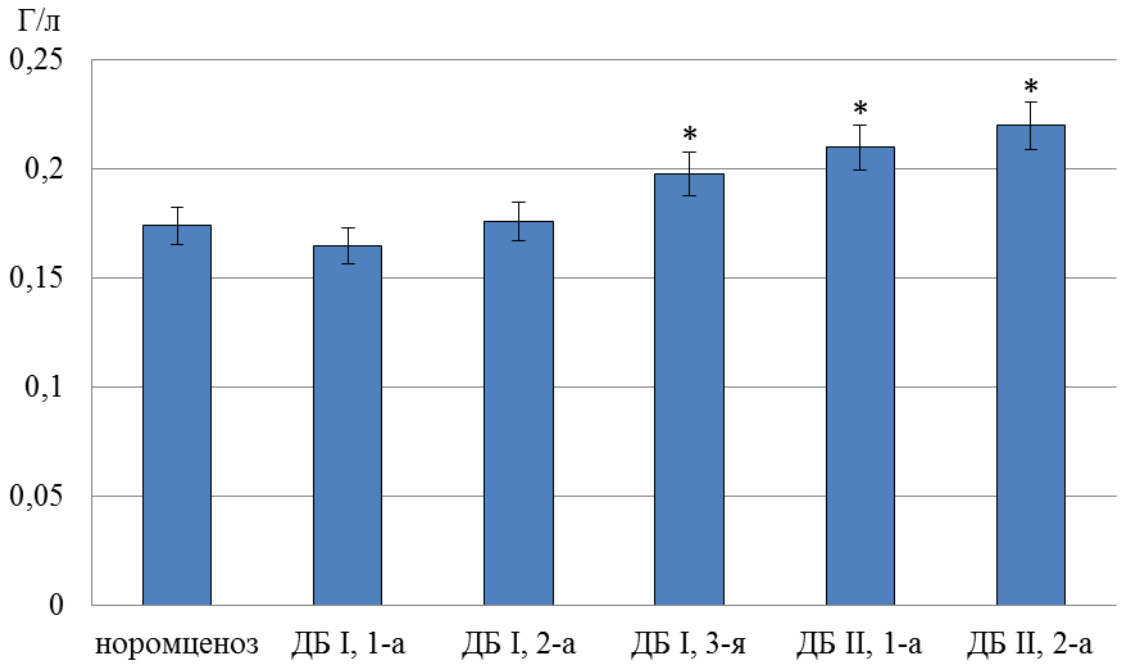


Рис. 1. Вміст у крові клітин CD16+ (Г/л) залежно від ступеня дисбіозу; ДБ I – дисбіоз I ступеню, ДБ II – дисбіоз II ступеню; 1-а, 2-а, 3-я – підгрупи; * – p<0,005 у порівнянні з нормоцинозом

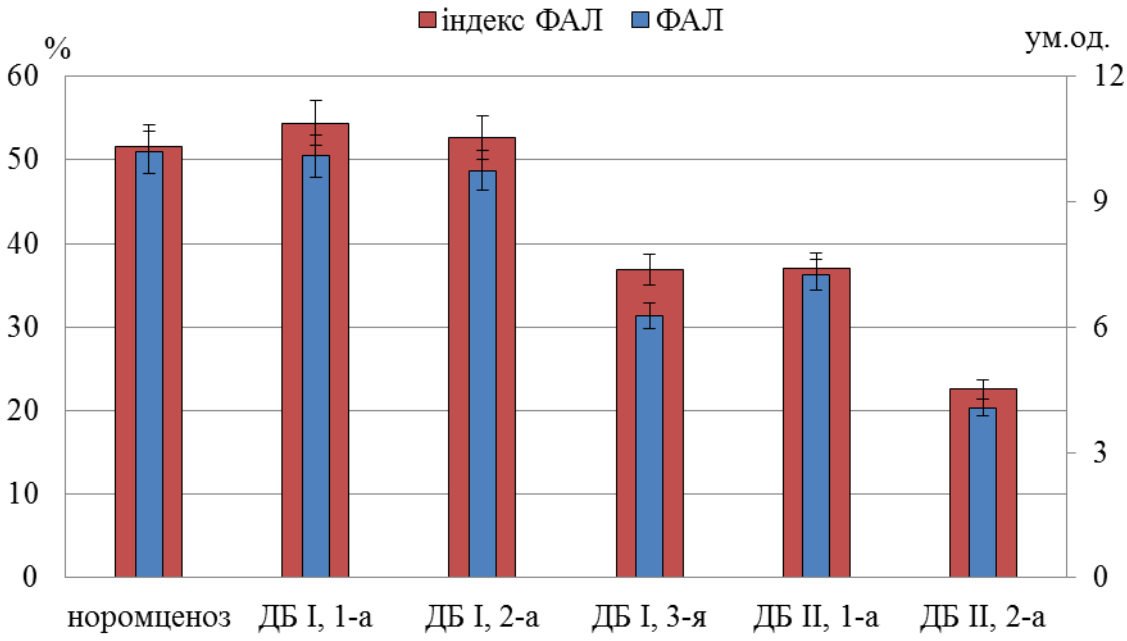


Рис. 2. ФАЛ (у.о., ліва вісь) та $I_{ФАЛ}$ (%, права вісь) у крові залежно від ступеня дисбіозу; ДБ I – дисбіоз I ступеню, ДБ II – дисбіоз II ступеню; 1-а, 2-а, 3-я – підгрупи; статистичну значущість різниць наведено в таблиці 1

периферичної крові знаходилися у стані фагоцитозу. У наших дослідженнях (див. рис. 2) $I_{ФАЛ}$ знижувався при дисбіозі I ступеня в 3-й підгрупі та при дисбіозі II ступеню (у 1,4 рази в обох випадках; p<0,001). Максимальною мірою зниження показника було відмічено при БВ – у 2,3 рази (p<0,001).

Отже, обидва показники активності фагоцитозу лейкоцитів крові мали схожу динаміку – були зниженими при дисбіозі I степеню у 3-й підгрупі та при дисбіозі II ступеню (максимальною мірою при БВ). Таким чином, за умов наростання тяжкості дисбіозу показано формування недостатності фагоцитозу, що було більшою мірою притаманне БВ.

Наявність достеменних трендів, які показували зміни показників ФАЛ та $I_{ФАЛ}$ при розвитку дисбіозу та БВ, підтверджена дисперсійним аналізом оцінки

розбіжностей відповідних показників між підгрупами (табл. 1): величини F склали, відповідно, 150,7 і 244,0 (p<0,001).

Показники неспецифічної резистентності – ФАЛ та $І_{ФАЛ}$ у вагінальному секреті наведено у таблиці 2.

$І_{ФАЛ}$ при нормоценозі варіював від 14 % до 45 %, причому більшість показників (68 %) були в інтервалі від 27 % до 36 %. ФАЛ вагінального секрету при нормоценозі варіювала у досить широких межах – від 2,9 у.о. до 6,4 у.о., причому більшість показників (74 %) були в діапазоні 2,9-4,3 у.о. Тобто, в нормі близько третини лейкоцитів, знайдених у вагінальному секреті, були у стані фагоцитозу, а кожен фагоцитуючий лейкоцит мав від 3 до 5 поглинених латексних часток.

Згідно з отриманих даних (рис. 3), обидва показники було підвищено при дисбіозі I ступеня в 1-й підгрупі, натомість статистичне підтвердження цього підвищення отримано лише для ФАЛ – на 26,5 % (p<0,001). У подальшому показники планомірно та паралельно знижувалися та при дисбіозі II ступеня в 2-й підгрупі склали по 18 % від відповідних показників нормоценозу. Розкид $І_{ФАЛ}$ склав від 3 % до 0 %, тобто клітин, що фагоцитують, спостерігалося дуже мало, причому вони містили щонайбільше одну латексну часточку. На підставі цих даних можна дійти висновку про суттєве пригнічення ФАЛ вагінального секрету в міру збільшення ступеня дисбіозу та, відповідно, про розвиток локального неспецифічного клітинного імунодефіциту.

Таким чином, показники активності фагоцитозу лейкоцитів вагінального секрету також, як і крові, знижувалися відповідно до тяжкості дисбіозу, що дозволило встановити розвиток неспецифічного фагоцитарного імунодефіциту, який мав не тільки локальний, а й системний характер.

Компонент комплементу С3 є основним білком у системі комплементу, який складає 70% від загального білка цієї системи та здатний активуватися як за класичним способом (завдяки IgG, IgM), так і за альтернативним (завдяки IgA, IgE, Fab-фрагментам імуноглобулінів, ліпополісахаридам) [13].

У наших дослідженнях (табл. 1) вміст у крові С3 планомірно збільшувався у порівнянні з нормоценозом при дисбіозі I ступеня (у 1,5-1,7 рази; p<0,001), тоді як при БВ був значно зниженим (у 1,7; p<0,001). Отже, можна заключити, що система комплементу активувалася при дисбіозі I ступеня залежно від його вираженості. Паралельне збільшення при дисбіозі I ступеню рівня у крові С4 (у 2,2 рази; p<0,001) показувало, що комплемент активувався за класичним шляхом, що могло бути пов'язаним з наростанням рівню у крові IgM, що було показано у аналогічних дослідженнях [9].

Таблиця 2

Деякі показники неспецифічної імунної резистентності у вагінальному секреті (M±m)

Група, підгрупа		ФАЛ, у.о.	$І_{ФАЛ}$, %	С3, мкг/мл	С4, мкг/мл
1-а (нормоценоз), n=53		3,24±0,13	32,0±1,0	15,6±0,43	3,53±0,07
2-а (дисбіоз I ступеня), n=128	1-а, n=23	4,10±0,12	35,4±1,5	17,4±0,8	3,64±0,11
	2-а, n=83	2,03±0,04	22,3±0,4	$20,5±0,3^{1,2}$	4,62±0,08
	3-я, n=22	1,20±0,05	11,9±0,4	12,5±0,4	2,28±0,07
3-я (дисбіоз II ступеня), n=117	1-а, n=34	1,02±0,03	8,1±0,2	7,8±0,2	1,19±0,03
	2-а, n=83	0,60±0,01	5,9±0,1	3,1±0,1	0,60±0,01
Статистична процедура порівняння результатів					
$p(MW)^1$		<0,001	0,094	0,065	0,541
$p(MW)^2$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p(MW)^3$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p(MW)^4$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p(MW)^5$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
F		349,545	380,932	555,406	654,759
P		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки аналогічні таким у таблиці 1

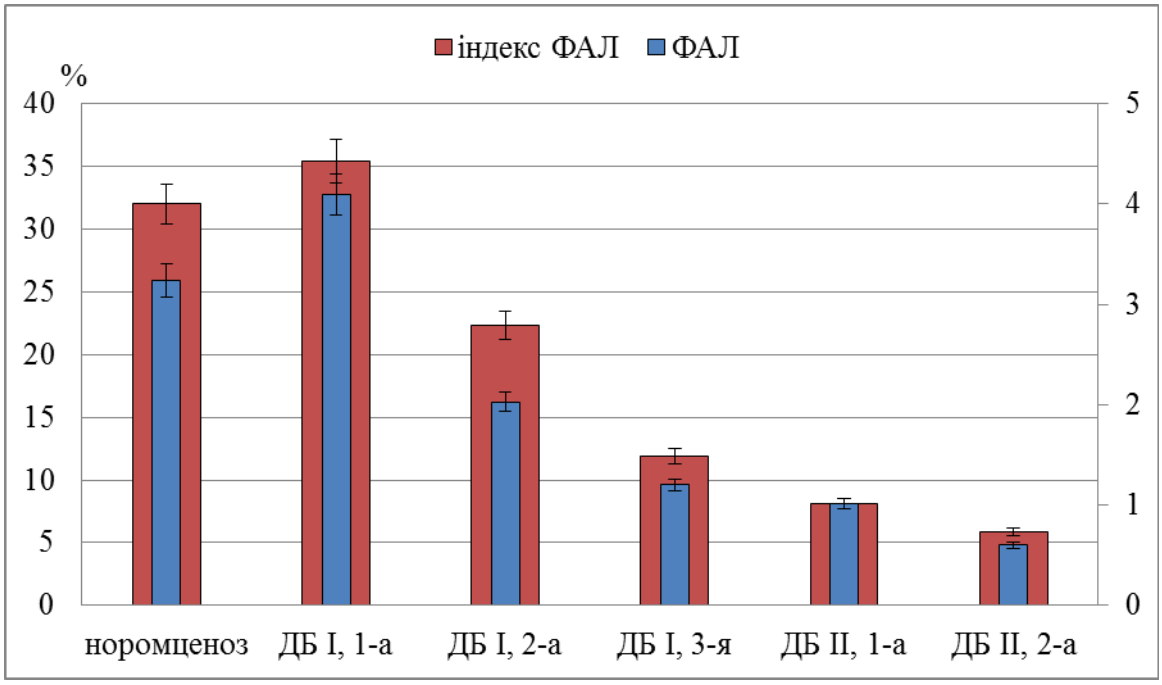


Рис. 3. ФАЛ (у.о., ліва вісь) та $I_{ФАЛ}$ (%, права вісь) у вагінальному секреті обстежених залежно від ступеня дисбіозу; ДБ I – дисбіоз I ступеню, ДБ II – дисбіоз II ступеню; 1-а, 2-а, 3-я – підгрупи; статистичну значущість різниць наведено в таблиці 2

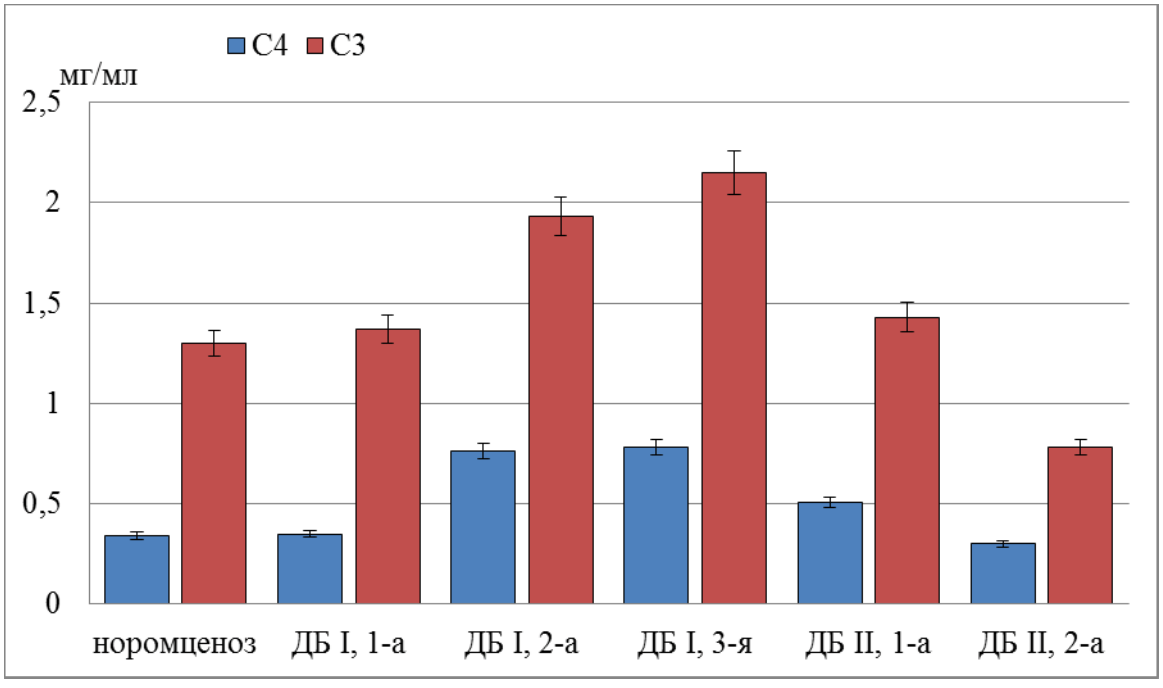


Рис. 4. Вміст компонентів комплементу C4 та C3 (мг/мл) у крові залежно від ступеня дисбіозу; ДБ I – дисбіоз I ступеню, ДБ II – дисбіоз II ступеню; 1-а, 2-а, 3-я – підгрупи; статистичну значущість різниць наведено в таблиці 1

При дисбіозі II ступеню і, особливо, за умов розвитку БВ рівні і C3, і C4 були зниженими (відповідно, у 1,7 та 1,1 рази; $p<0,001$ для обох випадків), що вказувало на зниження активації системи комплементу за класичним шляхом та можливе переключення на альтернативний шлях (накопичення у крові бактеріальних ліпополісахаридів).

У вагінальному секреті вміст компонентів комплементу C3 і C4 (табл. 2) був підвищеним порівняно з показником нормоценозу при дисбіозі I ступеня (2-а підгрупа – в 1,3 рази; $p<0,05$), знижувався з переходом до дисбіозу II ступеня (до 50-66 % від рівня нормоценозу) та різко знижувався на тлі БВ (до 20 % для C3 і до 17 % для C4; $p<0,05$).

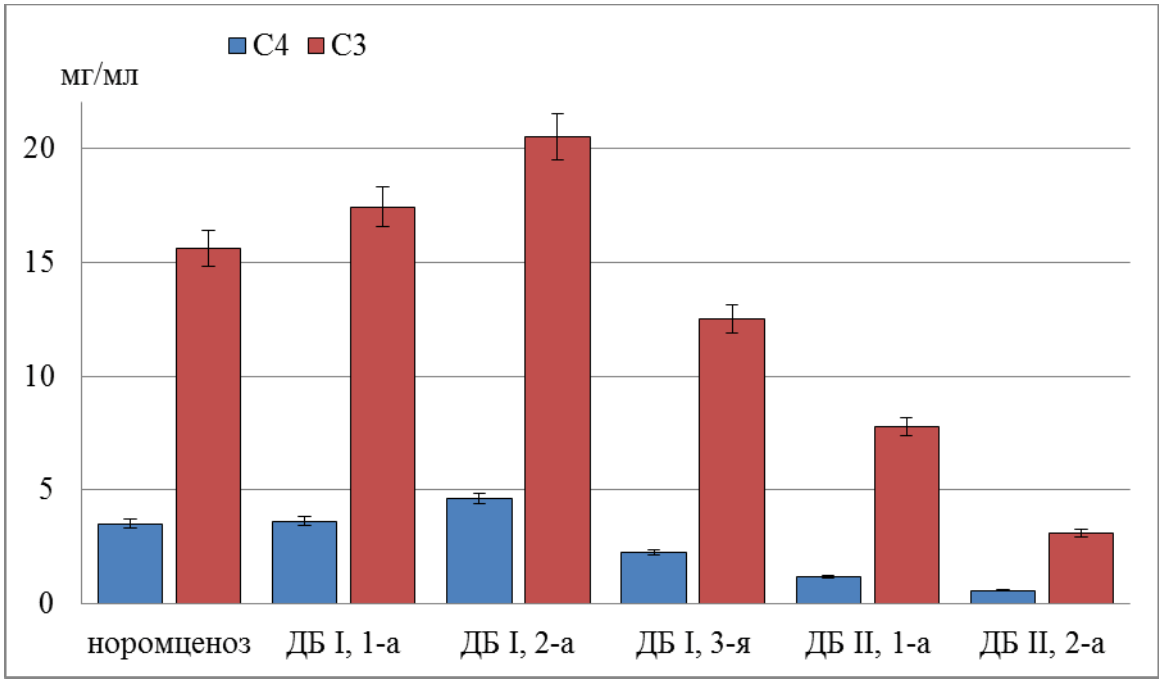


Рис. 5. Вміст компонентів комплементу С3 і С4 у вагінальному секреті залежно від ступеня дисбіозу; ДБ I – дисбіоз I ступеню, ДБ II – дисбіоз II ступеню; 1-а, 2-а, 3-я – підгрупи; статистичну значущість різниць наведено в таблиці 2

Наявність достеменних трендів, які показували зміни вмісту С3 та С4 у крові та вагінальному секреті при розвитку дисбіозу та БВ, підтверджена дисперсійним аналізом оцінки розбіжностей відповідних показників між підгрупами (табл. 1 і 2; $p<0,001$ для всіх порівнянь). Це свідчило про значущість стану системи комплементу для розподілу пацієнток на групи, тобто – про зв'язок розвитку бактеріального дисбіозу з вмістом С3 та С4.

Порівняльне дослідження рівнів С3 і С4 у крові та вагінальному секреті показало, що локальні зміни були більш вираженими, ніж системні, та, можливо, були обумовлені само ними (переключення механізму активації системи комплементу з класичного (причина – зниження рівню IgM) на альтернативний (причина – накопичення у крові ліпополісахаридів) шлях.

ВИСНОВКИ

1. При прогресуванні дисбіозу мало місце збільшення рівню у крові клітин CD16+, що сягало максимуму при дисбіозі II ступеню (у 1,1-1,2 рази; $p\leq0,005$).

2. При наростанні вираженості дисбіозу показано формування недостатності фагоцитозу, що було більшою мірою притаманне БВ та мало місце як на системному, так і на локальному рівнях (зниження ФАЛ крові у 2,5 рази, в у 5,4 рази у вагінальному секреті).

3. Вміст компонентів комплементу С3 та С4 змінювався однаковим чином у крові та у вагінальному секреті – збільшувався при дисбіозі I ступеню та знижувався при дисбіозі II ступеню, максимальною мірою – при БВ (С3 – у 1,6 рази в крові і у 5,0 рази у вагінальному секреті; $p<0,001$).

4. Локальні зміни досліджених показників ФАЛ та системи комплементу були більш вираженими на локальному рівні, що сприяло розвитку БВ.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 18.12.2019
Після доопрацювання / Revised: 20.01.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Kira E.F. [Bacterial vaginosis]. Moscow: Medical Information Agency, 2012. 472 p. [in Russian]
2. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections // Mil Med Res. 2016; 3:4. Doi: 10.1186/s40779-016-0074-5.
3. Nasioudis D., Linhares I.M., Ledger W.J., Witkin S.S. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge // BJOG. 2017;1 24(1): 61-9. doi: 10.1111/1471-0528.14209.
4. van de Wijgert JHHM, Jespers V2. The global health impact of vaginal dysbiosis // Res Microbiol. 2017; 168 (9-10): 859-64. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
5. McKinnon L.R., Achilles S.L., Bradshaw C.S., Burgener A., Crucitti T., Fredricks D.N., Jaspan H.B., Kaul R. et al. The evolving facets of bacterial vaginosis: implications for HIV transmission // AIDS Res Hum Retroviruses. 2019; 35(3): 219-28. doi: 10.1089/AID.2018.0304.
6. Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review

and meta-analysis // Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(1): 9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
7. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? // Appl Microbiol Biotechnol. 2018; 102(2): 553-8. doi: 10.1007/s00253-017-8659-9.
8. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature // Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod Biol. 2020; 245: 143-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
9. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E., Tamhane A., Chattopadhyay D., Cerca N., Schwebke J.R. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. // J. Infect. Dis. 2019; 220(9): 1399-405. doi: 10.1093/infdis/jiz342.
10. Masson L., Barnabas S., Deese J., Lennard K., Dabee S., Gamieldien H., Jaumdally S.Z., Williamson A.L. et al. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study // Sex Transm Infect. 2019; 95(1): 5-12. doi: 10.1136/sextrans-2017-053506.
11. Hickey R.J., Zhou X., Pierson J.D., Ravel J., Forney L.J. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective // Transl Res. 2012; 160(4): 267-82. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.008.
12. Cox C., Watt A.P., McKenna J.P., Coyle P.V. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016; 35 (3): 481-7. doi: 10.1007 / s10096-015-2564-x.
13. Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R., Roitt I.M. Roitt's Essential Immunology, 13th Edition. 2016. Wiley-Blackwell, 576 p.
14. Yeap W.H., Wong K.L., Shimasaki N., Teo E.C.Y., Quek J.K.S., Yong H.X., Diong C.P., Bertoletti A., Linn Y.C., Wonga S.C. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes // Sci Rep. 2016; 6: 34310. doi: 10.1038/srep34310.
15. Zhang Y., Boesen C.C., Radaev S., Brooks A.G., Fridman W.H., Sautes-Fridman C., Sun P.D.. Crystal structure of the extracellular domain of a human FcγRIII // Immunity. 2000; 13 (3): 387-95. doi:10.1016/S1074-7613(00)00038-8.
16. Beghini J., Giraldo P.C., Riboldi R., Amaral R.L., Eleutério J. Jr., Witkin S.S., Guimarães F. Altered CD16 expression on vaginal neutrophils from women with vaginitis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 167(1): 96-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.008.
17. Kuon R.J., Togawa R., Vomstein K., Weber M., Goeggl T., Strowitzki T., Markert U.R., Zimmermann S., Daniel V., Dalpke A.H., Toth B. Higher prevalence of colonization with Gardnerella vaginalis and gram-negative anaerobes in patients with recurrent miscarriage and elevated peripheral natural killer cells // J Reprod Immunol. 2017; 120: 15-9. doi: 10.1016/j.jri.2017.03.001.
18. Lipova E.V., Boldyreva M.N., Trofimov D.Yu., Vitvitskaya Yu.G. [Femoflor. Urogenital infections caused by opportunistic biota in women of reproductive age (clinical and laboratory diagnostics). Manual for doctors]. Moscow: DNA technology. 2015. 30 p. [in Russian]
19. Gruzevskyy O.A., Vladymirova M.P. [Results of a complex bacteriological study of vaginal contents under the conditions of bacterial vaginosis] // Ach biol and med. 2014; 2: 54-7. [in Ukrainian]
20. Gruzevskyy O.A. [Colonization resistance in vaginal dysbiosis: the state of humoral and cellular links] // Bul marine med. 2017; 4(77): 103-7. [in Russian]

СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ДИСБИОЗЕ И БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

[1]Грузевський А.А., [2]Минухин В.В., [1]Дзигал О.Ф.

[1]Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина
[2]Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова, Харьков, Украина
gruzevskiy@ua.fm

Актуальность. Состояние бактериального дисбиоза и вагиноза (БВ) характеризуется формированием как системного, так и локального иммунодефицита, что соответствует увеличению количества патогенной микробиоты. Необходимо изучить состояние неспецифических факторов клеточного и гуморального резистентности при развитии бактериального дисбиоза и БВ.

Цель – определить состояние неспецифического иммунитета при бактериальном дисбиозе и БВ по содержанию клеток CD16+, а также показателями в крови и вагинальном секрете фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и содержания компонентов комплемента С3 и С4.

Материал и методы. Использованы данные 298 женщин, которых по индексу условно-патогенной микрофлоры (ИУПМ) и показателю микробиоты (ПМБ) распределили на группы: нормоценоз (n=53), дисбиоз I (n=128) и II степени (n=117), среди последних выделили 83 пациентки с ПНБ>1 lg ГЭ/образец, у которых был установлен БВ. Молекулярно-генетические исследования соскоба эпителия с заднебоковой стенки влагалища проводили методом полимеразной цепной реакции. Количественно определяли факультативные и облигатные анаэробы, мико- и уреаплазмы, дрожжеподобные грибы. Количественное определение клеток CD16+ проведено с применением эритроцитарных диагностикумов НПЛ «Гранум» (Украина). Традиционными иммунологическими методами определяли ФАЛ и компоненты комплемента С3 и С4 в крови и влагалищной жидкости. Для статистического и регрессионного анализа использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результаты. При прогрессировании дисбиоза имело место увеличение уровня в крови клеток CD16+, которое достигало максимума при дисбиозе II степени (в 1,1-1,2 раза; $p \leq 0,005$). При нарастании дисбиоза показано формирование недостаточно-

сти фагоцитоза, что было в большей мере присуще БВ и имело место как на системном, так и на локальном уровнях (снижение ФАЛ крови в 2,5 раза, в 5,4 раза в вагинальном секрете). Содержание компонентов комплемента менялся одинаковым образом в крови и в вагинальном секрете – увеличивался при дисбиозе I степени и снижался при дисбиозе II степени, в максимальной степени – при БВ (С3 – в 1,6 раза в крови и в 5,0 раза в вагинальном секрете; $p<0,001$). Локальные изменения исследованных показателей были более выраженными, что способствовало развитию БВ.

Выводы. При прогрессировании бактериального дисбиоза формировалась недостаточность неспецифического иммунитета как на системном уровне, так и локально. Изменения исследованных показателей в вагинальном секрете были более выраженными, что способствовало развитию БВ.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, CD16+, фагоцитарная активность лейкоцитов, комплемент

NONSPECIFIC IMMUNITY IN BACTERIAL DYSBIOSIS AND BACTERIAL VAGINOSIS

[1]Gruzevskyy O.O., [2]Minukhin V.V., [1]Dzygal A.F.

[1]Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
[2]Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Kharkov, Ukraine
gruzevskiy@ua.fm

Relevance. The state of dysbiosis and bacterial vaginosis (BV) is characterized by the formation of both systemic and local immune deficiency, which corresponds to the increase in the number of pathogenic microbiota. It is necessary to study the state of non-specific factors of cellular and humoral resistance in the development of bacterial dysbiosis and BV.

Objectives – to determine the state of nonspecific immunity in bacterial dysbiosis and BV on CD16-cells, as well as indicators in the blood and vaginal fluid phagocyte leukocytes activity (PhLA) and the content of the components of complement C3 and C4.

Material and methods. Data from 298 women were divided into groups according to index of pathogenic microbiota condition (IPMC) and the pathogenic microbiota indicator (PMI): normocenosis (n=53), dysbiosis I (n=128) and II degree (n=117), among the last allocated 83 patients with PMI>1 lg gE/sample, which was installed BV. Molecular genetic studies of posterolateral wall of the vagina epithelium scrapings was performed by polymerase chain reaction. Quantitatively determined by facultative and obligate anaerobic bacteria, myco- and ureaplasma, yeast-like fungi. Quantification of the cells CD16+ was performed using erythrocyte diagnosticum (LTD Granum, Ukraine). Traditional immunological methods determined by the PhLA, and components of complement C3 and C4 in blood and vaginal fluid. For statistical and regression analysis used the software Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Results. With the progression of dysbiosis has been an increase in the level of blood CD16-cells, which reached maximum at dysbiosis II degree (by 1.1-1.2 times; $p\leq0,005$). With an increase in dysbiosis shows the formation of the phagocytosis failure, which was more common to BV and took place both at systemic and local levels (reducing the umbilical cord blood is 2.5 times 5.4 times in vaginal fluid). The complement components content were varied in the same way in the blood and vaginal fluid – increases in dysbiosis I degree and decreased with dysbiosis II degree, maximum degree, – in BV (C3 – 1.6 times in the blood and 5.0 times in vaginal secretions; $p<0.001$). Changes of the examined parameters was more pronounced at the local level, which contributed to the BV development.

Conclusions. With the progression of bacterial dysbiosis formed the insufficiency of non-specific immunity both at the system level and locally. Changes of the studied indicators in vaginal secretions was more pronounced, which contributed to the development of BV.

Key words: bacterial vaginosis, CD16+, phagocyte leukocytes activity, complement

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.03
UDC 618.146–002:616-071.1

RISK FACTORS OF PRE-CANCER CERVICAL DISEASES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Dyndar O.A. (https://orcid.org/0000-0002-0440-0410)
Nykoniuk T.R. (https://orcid.org/0000-0001-5813-3808)
Neimark O.S. (https://orcid.org/0000-0002-9802-2982)
Polovynka V.A. (https://orcid.org/0000-0002-5893-5402)
Neimark S.L. (https://orcid.org/0000-0003-1330-0021)

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
dyndar@ukr.net

Relevance. Today, the nature of the impact of the inflammatory process caused by *Trichomonas infection* on the persistence of HPV and immune response, as a consequence of the progression of intraepithelial lesions of the cervix, is not fully understood.

Objectives: based on a retrospective clinical and statistical analysis to determine the risk factors for cervical dysplasia in women of reproductive age.

Materials and methods. A clinical and statistical analysis for 392 medical records of patients of reproductive age with verified HPV and *Trichomonas Vaginalis*, who received pathogenetic therapy at the clinical bases of the Bogomolets National Medical University Obstetrics and Gynecology № 3 Department and LLC "Clinic Profimed" for 2015-2019. As a result of a retrospective study of patients systematized by age, complaints, the presence of genital and extragenital pathology, reproductive history and the state of reproductive function, social status.

Results. According to the analysis of anamnesis indicators, the main risk factors for precancerous cervical conditions were: early onset of sexual life, menstrual disorders (29.1%), high incidence of childhood infectious diseases (63.5%), somatic pathology (71.2 %), irregular use of barrier contraception (19.9%), genital diseased caused by sexually transmitted infections (STD), including HPV and Trichomonas Vaginalis, frequent abortions (41.6%) and childbirth with cervical trauma, low level of medical and sexual cultures and smoking (65.3%). The systemic negative impact of numerous risk factors on the body contributed to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) development in women of reproductive age.

Conclusion. The retrospective study proves the need for stratification of patients with for CIN risk, requires management of cervical pathology in women with HPV and detected *Trichomonas Vaginalis*, which will increase the effectiveness of diagnosis, treatment and recurrence prevention.

Keywords: cervical dysplasia, chronic cervicitis, human papilloma virus, *Trichomonas Vaginalis*.

Relevance. Cervical diseases associated with human papillomavirus (HPV) are a problem of modern obstetrics and gynecology, especially the review of pandemic spread of the pathogen in the population of women of reproductive age and the possibility of precancerous processes and cervical cancer [3, 4]. The strategy of secondary prevention of cervical cancer is early detection of benign HPV-associated cervical diseases. About 79 million people are infected with HPV worldwide. In turn, the frequency of HPV in chronic cervicitis (HC) is 14.5-86% [5, 7]. Also, not excluded the possibility of developing precancer and cervical cancer in patients with HC on the background of Trichomonas infection in conditions of persistent HPV infection [2, 11].

According to experts from the IARC (International Agency for Research on Cancer), despite the fact that cervical cancer is a malignant neoplasm of visualized localization, in 2020 the number of first detected cases in the world will increase by almost 40% [4, 9]. The early detection and treatment of precancerous conditions of the cervix are effective in cervical cancer prevention.

Management tactic and treatment of women of reproductive age in case of of cervical dysplasia (CIN) detection and Trichomonas infection are quite different: "wait-and-see" strategy with the use of HPV testing and cytological control, microscopy and cultural method, polymerase chain reaction (PCR) and lateral flow method usage, excision (sometimes repeated) and even – hysterectomy [1, 8, 10]. Deserve particular attention the tactics of women with CIN the opportunity to residual&recurrence of disease [6, 9].

However, in the pathogenesis of cervical dysplasia, the dependence of high-oncogenic HPV types activity, in cause of CIN development on the nature of the inflammatory process of the cervix, remains insufficiently studied. With the background of the inflammatory process is the penetration of papillomavirus into the basal level with subsequent violation of the stratification of the multilayer epithelium of the cervix. The subject of discussion is the nature of the impact of the inflammatory process caused by Trichomonas infection on the persistence of HPV and immune response, as a consequence of the progression of intraepithelial lesions of the cervix.

Objectives: based on a retrospective clinical and statistical analysis to determine the risk factors for cervical dysplasia in women of reproductive age.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the clinical bases of the Bogomolets National Medical University Department of Obstetrics and Gynecology № 3 and LLC "Clinic Profimed" in 2015-2019, which included clinical and statistical analysis of archival material of 392 medical cards of outpatients (№025 / o) with chronic cervicitis / cervical intraepithelial neoplasia, treated with different methods and schemes. Inclusion criteria in the retrospective study were: reproductive age, the presence of HPV with the result of the PAP-test ASCUS, LSIL, HSIL, detected Trichomonas Vaginalis. Exclusion criteria: age under 18 and over 45 years, the presence of malignancy on the basis of histological examination, pregnancy or lactation, mental disorders.

As a result of the analysis of medical records, we systematized the age categories of patients, the nature of complaints, reproductive history, generative function, the presence of genital and extragenital pathology, social status.

RESULTS AND DISCUSSION

In a retrospective study, it was found that the average age was 32.3 ± 1.2 years. Conducted analysis of the age distribution of patients revealed the predominance of age categories "25-29" and "30-34 years" (Fig. 1). 297 (75.8%) respondents from HC / CIN lived in Kyiv and 95 (24.2%) in Kyiv oblast. 392 of the women who took part in the retrospective study: 136 (34.7%) did not work, 229 (58.4%) belonged to the category of employees, 27 (6.9%) - worked in industrial production.

The analysis of marital status showed that there were 165 (42.1%) women in a registered marriage, 74 (18.9%) were officially divorced, 153 (39.0%) were out of wedlock, but had sex. Due to the lack of information in the medical cards, it was not possible to assess sexual behavior. The mean age of sexual activity onset in women with HC / CIN was 17.8 ± 0.2 years.

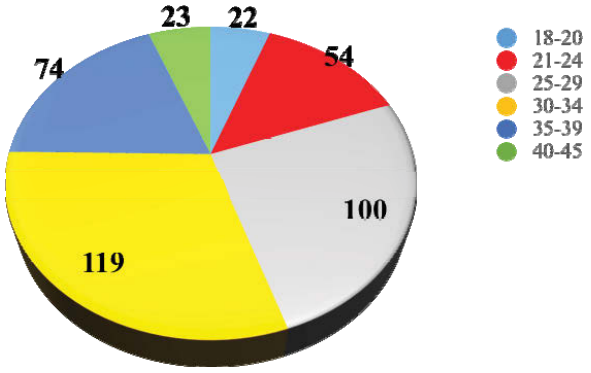


Fig. 1. Age categories of women (abs.)

Among retrospectively surveyed women, 256 (65.3%) indicated smoking and 125 (31.9%) alcohol consumption. However, it was not possible to determine the intensity of smoking and the nature of the alcohol consumption in the medical documentation.

Analysis of anthropometric parameters in women with HC / CIN did not reveal growth and weight characteristics, the average body mass index was 27.2 kg / m2.

Concomitant extragenital pathology is of fundamental importance in women with HC / CIN, which was found in 279 (71.2%) women, a combination of several diseases was noted in 137 (34.9%) patients (Fig. 2).

Gastrointestinal diseases were found in 187 (47.7%) respondents, among whom the most common were chronic gastritis, biliary dyskinesia, peptic ulcer disease, cholecystitis and pancreatitis.

Pediatric infectious diseases occurred in 249 (63.5%) patients. We did not perform a structural analysis of the presented pathology due to the lack of information in the medical records.

Endocrine pathology were observed in 159 (40.6%) patients with obesity, pathological conditions of the thyroid gland, diabetes mellitus.

Pathology of the urinary system occurred in 136 (34.7%) women, in its structure consisted of chronic pyelonephritis, cystitis, urolithiasis.

Respiratory system disease was noted in 113 (28.8%) patients with a history of chronic bronchitis and bronchial asthma. Of the pathological conditions of the ENT organs, diagnosed in 100 (25.5%) women, chronic tonsillitis prevailed.

Allergic anamnesis was burdened with household allergies, allergic reactions to drugs, pollinosis in 23 (5.9%) women.

Pathology of the cardiovascular system was found in 16 (4.1%) women with predominant neurocirculatory dystonia. Veins varicose were diagnosed in 91 (23.2%) retrospectively examined women, which in almost all cases is represented by pathological changes in the vessels of the lower limbs.

Menstruation in the majority of patients began on time, at 11-14 years, the average age of menarche according to medical records was 12.6 ± 1.4 years. Analysis of menstrual function revealed that 114 (29.1%) patients had dysmenorrheal, 62 (15.8%) had premenstrual syndrome.

Retrospective analysis of gynecological morbidity in examined women with HC / CIN in the anamnesis of 126 (32.1%) respondents revealed chronic salpingo-oophoritis, in 45 (11.5%) – benign ovarian tumors. Among gynecological pathology in 42 (10.7%) women diagnosed intrauterine pathology in 56 cases (14.3%). Primary or secondary infertility occurred in almost one in five cases (19.1%).

High frequency of genital inflammatory processes caused by sexually transmitted infections deserves particular attention.. 155 (39.5%) women had a history of vaginitis and cervicitis, and 41 (10.5%) had

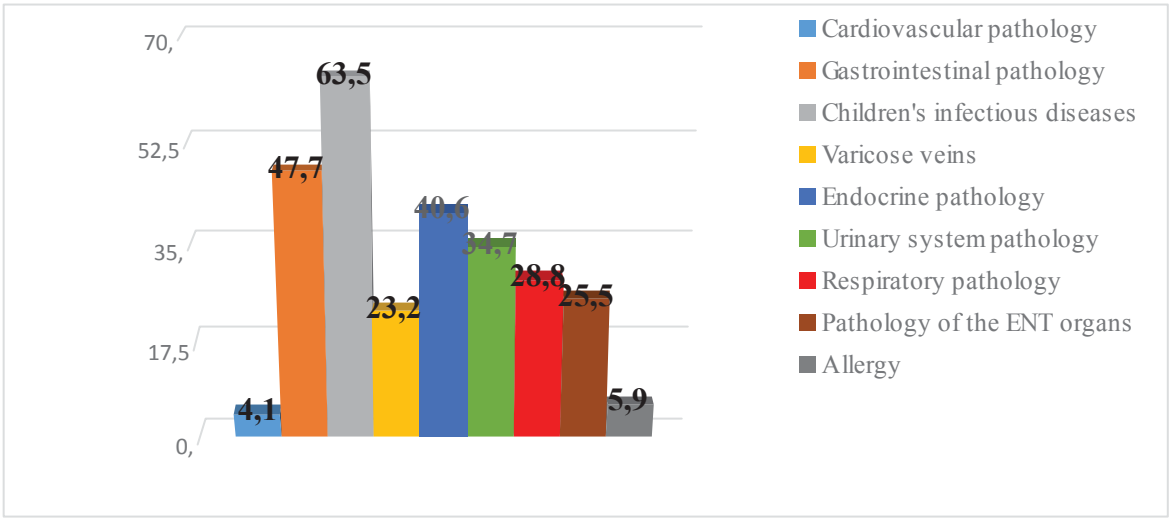


Fig. 2. Extragenital pathology in retrospectively examined women (%)

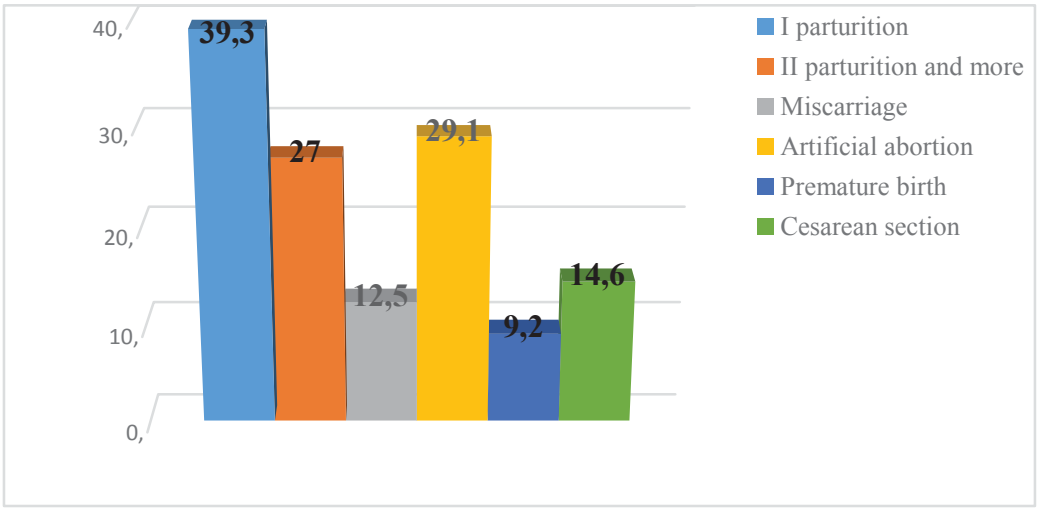


Fig. 3. Reproductive history of retrospectively examined women

hydrosalpinx / sactosalpinx. Anamnestic dysbiosis of the vaginal biotope was detected in 243 (62.0%), chlamydial urogenital infection in 48 (12.2%), mycoplasma – in 37 (9.4%), ureaplasma – in 45 (11.5%), herpes virus infection - in 54 (13.8%) patients with HC / CIN.

Surgical interventions on the pelvic organs, according to the presented medical records, were performed in 59 (15.1%) retrospectively examined patients. In 16 (4.1%) cases cystectomy was performed, in 26 (6.6%) – ectopic pregnancy surgery, 11 (2.8%) – selective myomectomy. Destructive treatment of the cervix for intraepithelial cervical neoplasia performed 54 (13 , 8%) patients. Among the methods of destructive treatment in 10 (18.5%) cryodestruction was used, in 25 (46.3%) – radiowave excision, in 19 (35.2%) – diathermalelectroexcision of the cervix.

A retrospective study of the reproductive function of women with cervical neoplasia (Fig. 3), which took into account the onset of sexual activity and the consequences of pregnancy found in the anamnesis of 154 (39.3%) respondents one childbirth, 106 (27%) gave birth twice or more, 49 (12,5%) of pregnant women had miscarriage, 76 (19.4%) women had no pregnancy. 114 (29.1%) respondented woman made artificial abortions. The 49 women who had a history of miscarriage: 41 (83.7%) had it in the first trimester, and 8 (16.3%) had a late miscarriage. One miscarriage was noted in the anamnesis – 33 (8.4%) of women, two – 10 (2.6%), three or more – 6 (1.5%) retrospectively examined women. Cases of premature birth were reported in 24 (9.2%) women. 38 (14.6%) patients had a history of cesarean section. The causes of miscarriages and premature births could not be determined due to the lack of data in medical cards.

For the purpose of contraception 81 (20.7%) women used physiological (calendar) method, 62 (15.9%) – hormonal and 78 (19.9%) barrier methods, 20 (5.1%) IUD, however 151 (38.5%) patients did not prevent unwanted pregnancies at all.

Retrospectively was found that the main risk factors for precancerous conditions of the cervix are early sexual life, low level of medical and sexual culture, the presence of sexually transmitted infections, frequent abortions and childbirth. In most patients there is a combination of several risk factors. Direct interaction between risk factors and their systemic effects on the body may create the preconditions for the development of cervical neoplasia in women of reproductive age.

This category of patients revealed a significant prevalence of smoking, menstrual disorders, high rates of childhood infectious diseases, pathology of the gastrointestinal tract, urinary system and ENT diseases, irregular use of barrier contraception, a significant frequency of inflammatory processes of the genitals caused by infections. Sexually transmitted diseases, including HPV and Trichomonas Vaginalis were present. According to the results of a retrospective study, risk factors for cervical neoplasia include increased trauma to the cervix due to artificial abortions and medical manipulations that accompany miscarriages.

Our retrospective study proves the need for stratification of patients at risk for cervical intraepithelial neoplasia, requires management of cervical pathology in women with CIN due to STIs, which will improve the diagnosis and treatment results, as well as prevent the development of recurrence.

CONCLUSION

Based on a retrospective analysis, was found that the factors of precancerous conditions of the cervix should be defined as: early sexual life, menstrual irregularities (29.1%), high incidence of childhood infectious diseases (63.5%), somatic pathology (71.2%) , irregular use of barrier contraception (19.9%), genital inflammatory diseases caused by sexually transmitted infections, including HPV and Trichomonas Vaginalis, frequent abortions (41.6%) and childbirth with cervical trauma, low level of medical and sexual culture, smoking (65.3%). Systemic adverse effects of numerous risk factors on the body contributed the development of CIN in women of reproductive age.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 10.01.2020
Після доопрацювання / Revised: 13.01.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. [Algorithms in obstetrics and gynecology. Physician's Handbook] / Ed. Benyuk V.A. – K.: LLC "Doctor-Media", 2019. 542 p. [in Russian]. http://www.dovidnyk.org/buy.html [Accessed: 11.01.2020].
2. Boris E.N., Gervazyuk O.I. Analysis of the results of the all-Ukrainian study of the use of the drug Laferomax in the complex therapy of urogenital infections and pathology of the cervix in women of different ages // Women's Health. 2016; 9 (115): 33-9. doi 10.15574/HW.2016.115.33.
3. Manchura E.P. [Cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Modern approaches to diagnosis, treatment and rehabilitation] // Women's Health. 2016; 5 (111): 19-25 [in Russian]. doi 10.15574/HW.2016.111.19
4. International Agency for Research on Cancer. Access mode: http: //globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp.- [Accessed: 11.01.2020].
5. Maltseva L.I., Farrakhova L.N., Akhmetzyanova A.V., Nigmatullina N.A. [Evaluation of HPV-associated chronic cervicitis as a risk factor for cervical cancer] // Pract. medicine. 2012; 9: 73-6. [in Russian]. https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vpch-assotsiirovannogo-hronicheskogo-tservitsita-kak-faktora-riska-razvitiya-raka-sheyki-matki
6. Horo A.G., Coulibaly J. D-K., Koffi A., Tchounga B., Seni K., Aka K. E., Kone M. Cervical Cancer Screening Program by Visual Inspection: Acceptability and Feasibility in HealthInsurance Companies // Obstet. Gynecol. Int. // 2015; 2015: Article ID 798453. doi: 10.1155/2015/798453
7. Mitra A. [et al.] Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginalmicrobiome diversity // Sci. Rep. 2015; 5: 16865. doi: 10.1038/srep16865
8. Van der Weele P. [et al.] Correlation between viral load, multiplicity of infection, and persistence of HPV16 and HPV18infection in a Dutch cohort of young women // J. Clin. Virol. 2016; 83: 6-11. doi: 10.1016/j.jcv.2016.07.020.
9. Mirzaie-Kashani E., Bouzari M., Talebi A., Arbabzadeh-Zavareh F. Detection of human papillomavirus in chronic cervicitis,cervicaladenocarcinoma,intraepithelialneoplasia and squamus cell carcinoma // Jundishapur. J. Microbiol. 2014; 7 (5): e 9930. doi: 10.5812/jjm.9930
10. Vriend H.J. [et al.] Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection // Cancer Med. 2015; 4 (10): 1589-98. doi: 10.1002/cam4.496.
11. Stensen S. [et al.] Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: A population-based study // Int. J. Cancer. 2016; 138 (2): 361-8. doi: 10.1002/ijc.29719

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Диндар О.А., Никонюк Т.Р., Неймарк О.С., Половинка В.О., Неймарк С.Л.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
dyndar@ukr.net

Актуальність. Сьогодні не до кінця вивчений характер впливу запального процесу, викликаного трихомонадною інфекцією, на персистенцію вірусу папіломи людини (ВПЛ) і імунну відповідь, як наслідок прогресування внутрішньоепітеліальних поразок шийки матки.

Мета: на основі проведення ретроспективного клініко-статистичного аналізу визначити фактори ризику виникнення дисплазії шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Проведено клініко-статистичний аналіз 392 карт амбулаторних хворих репродуктивного віку з верифікованими ВПЛ та *Trichomonas Vaginalis*, що отримували патогенетичну терапію на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та ТОВ «Клініка Профімед» за 2015-2019 р.р. В результаті ретроспективного дослідження пацієнток систематизовано за віковими категоріями, характером скарг, нявністю генітальної та екстрагенітальної патології, репродуктивним анамнезом і станом генеративної функції, соціальним статусом.

Результати. За аналізом анамнестичних показників визначено основні чинники ризику виникнення передракових станів шийки матки, а саме: ранній початок статевого життя, порушення менструального циклу (29,1%), висока частота дитячих інфекційних захворювань (63,5%), соматичної патології (71,2%), нерегулярне використання бар'єрної контрацепції (19,9%), запальних захворювань геніталій, викликаних інфекціями, що передаються статевим шляхом, зокрема ВПЛ та *Trichomonas Vaginalis*, часті аборти (41,6%) та пологи з травматизацією шийки матки, низький рівень медичної та сексуальної культури, табакопаління (65,3%). Системний негативний вплив численних факторів ризику на організм сприяв розвитку неоплазій шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Висновки. Проведене ретроспективне дослідження доводить необхідність стратифікації пацієнток груп ризику щодо виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, потребує менеджменту патології шийки матки у жінок з наявністю ВПЛ та виявленою *Trichomonas Vaginalis*, що сприятиме підвищенню ефективності діагностики, лікування та попередженню розвитку рецидивів дисплазій епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: дисплазія шийки матки, хронічний цервіцит, вірус папіломи людини, *Trichomonas Vaginalis*.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Дындарь Е.А., Ныконюк Т.Р., Неймарк О.С., Половинка В.А., Неймарк С.Л.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
dyndar@ukr.net

Актуальность. Сегодня не до конца изучен характер влияния воспалительного процесса, вызванного трихомонадной инфекцией, на персистенцию вируса папилломы человека (ВПЧ) и иммунный ответ, как следствие прогрессирования внутриэпителиальных поражений шейки матки.

Цель: на основании проведенного ретроспективного клинико-статистического анализа определить факторы риска возникновения дисплазии шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведен клинико-статистический анализ 392 карт амбулаторных больных репродуктивного возраста с верифицированными ВПЧ и *Trichomonas Vaginalis*, которые получали патогенетическую терапию на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца и ООО «Клиника Профимед» за 2015-2019 г.г. В результате ретроспективного исследования пациентки систематизированы по возрастным категориям, характеру жалоб, наличию генитальной и экстрагенитальной патологии, репродуктивному анамнезу и состоянию генеративной функции, социальному статусу.

Результаты. Анализ анамнестических показателей выявил основные факторы риска возникновения предраковых состояний шейки матки, а именно: раннее начало половой жизни, нарушения менструального цикла (29,1%), высокую частоту детских инфекционных заболеваний (63,5%), соматической патологии (71,2%), нерегулярное использование барьерной контрацепции (19,9%), воспалительные заболевания гениталий, вызванные инфекциями, передающимися половым путем, в том числе ВПЧ и *Trichomonas Vaginalis*, а также частые аборты (41,6%) и роды с травматизацией шейки матки, низкий уровень медицинской и сексуальной культуры, табакокурение (65,3%). Системное неблагоприятное влияние многочисленных факторов риска способствовало развитию неоплазий шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Выводы. Проведенное ретроспективное исследование доказывает необходимость стратификации пациенток групп риска по возникновению цервикальной интраэпителиальной неоплазии, менеджмента патологии шейки матки у женщин с наличием ВПЧ и выявленной *Trichomonas Vaginalis* для повышения эффективности диагностики, лечения и предупреждения рецидивирования дисплазий эпителия шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, хронический цервицит, вирус папилломы человека, *Trichomonas Vaginalis*.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.04
УДК 616.36-003.826-085:[616.12-008.331.1+616-056.52+[577.175.722:57.017.4]:575

ПОТЕНЦІЇ АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПІОГЛІТАЗОНОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

Шипулін В.П. (http://orcid.org/0000-0002-6780-130X)
Мельник Н.Г. (http://orcid.org/0000-0002-3485-4472)
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nataliya.g.melnyk@gmail.com

Актуальність. «План дій на 2013-2020 рр. щодо глобальної стратегії профілактики і контролю неінфекційних захворювань», що затверджений ВООЗ, присвячений неінфекційним захворюванням. Серед них – цукровий діабет (ЦД) 2 типу, який є наслідком надмірної маси тіла\ожиріння та відсутності фізичного навантаження. Піоглітазон наразі єдиний на фармацевтичному ринку препарат для лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), незалежно від діабетичного статусу. Лікування раннього НАСГ в рамках профілактики розвитку як ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань, так і меліорація прогресування НАСГ, є пріоритетним завданням.

Мета – вивчити ефективність лікування піоглітазоном у хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. У дослідженні, що тривало 3 місяці, взяло участь 123 пацієнти з 1, 2, 3 ступенем ожиріння та НАЖХП. Методом рандомізації пацієнтів було розподілено на дві групи, зіставні за віком, статтю та індексом маси тіла. Всім пацієнтам запропоновано немедикаментозне лікування, яке включало модифікацію способу життя пацієнта, при візитах додатково обговорювались проблеми прихильності до рекомендацій. Пацієнти основної групи дотримувалися базових рекомендацій та приймали в якості медикаментозного лікування піоглітазон 15 мг/добу. Пацієнти з групи порівняння дотримувалися тільки принципів немедикаментозного лікування. Загалом програма складалася з 5 візитів протягом 3 місяців. Всім пацієнтам проведено антропометричні обміри, лабораторне та інструментальне обстеження (УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування. Також вивчали прихильність до лікування за допомогою опитувальника-самозвіту.

Результати. В результаті порівняльного аналізу отриманих даних у хворих на ожиріння та НАЖХП з групи піоглітазону (добова доза 15 мг) виявлено кращі основні метаболічні маркери, з яких вірогідно зменшилися показники окружності талії ($p<0,0001$), сечової кислоти ($p=0,001$), тригліцеридів ($p=0,02$) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності ($p=0,003$), коефіцієнту атерогенності ($p=0,002$), інсуліну ($p=0,004$) та С-пептиду натще ($p=0,01$), індексу HOMA-IR ($p=0,01$) та підвищився рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($p=0,009$), відповідно. Виявлена вірогідна асоціація між цільовим зниженням показника контрольованого параметру згасання та лікуванням піоглітазоном 15 мг (ВШ 0,27, 95% ДІ 0,13–0,56, $p=0,001$). Динаміка показників стеатозу мала вірогідно середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з кінцевою прихильністю ($r=0,52$) незалежно від методу лікування.

Висновки. Встановлено, що в українців з ожирінням та НАЖХП, стеатоз помірного ступеня зустрічається у 72% випадків. Піоглітазон є вірогідно високоефективним препаратом для ад'ювантної терапії НАЖХП.

Ключові слова: ЦД 2 типу, контрольований параметр згасання (CAP), PPARG, піоглітазон, прихильність.

Актуальність. Наразі в структурі загальної захворюваності та смертності в світі переважають неінфекційні захворювання (НІЗ), серед яких серцево-судинні захворювання (ССЗ), онкологічні захворювання, респіраторні захворювання та цукровий діабет (ЦД) 2 типу займають провідні позиції. Щорічно від НІЗ помирає 38 мільйонів людей, з них 1,5 мільйони від ЦД 2 типу. Саме вирішенню цього питання присвячений «План дій на 2013-2020 рр. щодо глобальної стратегії профілактики і контролю неінфекційних захворювань», що затверджений ВООЗ [1]. Зупинка приросту поширеності ожиріння та ЦД 2 типу до 2025 року – одна з дев'яти глобальних цілей по профілактиці і контролю НІЗ, згідно показників захворюваності 2010 року.

Згідно прогнозів, у 2025 році у світі 18 % чоловіків і більше 21 % жінок буде страждати ожирінням [2]. Зростання поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та ожиріння до розмірів епідемії в світі змушує задуматися над завданою шкодою здоров'ю населення України. Надмірна маса тіла і ожиріння разом з відсутністю фізичного навантаження є найважливішими факторами ризику ЦД 2 типу, водночас залишаючись найбільш модифікованими його складовими [3].

Глобально 463 мільйони осіб мають ЦД 2 типу в даний час, і поширеність його в світі продовжує зростати. Очікується, що до 2045 року захворюваність ним зросте до 700 мільйонів [4] . На 1 січня 2016 року в Україні 1223604 пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу, згідно статистичних даних ДС «Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» [5].

Ожиріння зрештою призводить до переважно безсимптомної НАЖХП, яка вражає до 20-35 % загальної популяції, а 10-30 % з них мають неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), в тому числі з нормальними

показниками трансаміназ. Однак у осіб з ожирінням та ЦД 2 типу, НАЖХП і НАСГ зустрічається значно частіше, досягаючи розповсюдженості від 40 % до 75-95 %, відповідно [6 ,7].

Розповсюдженість прогресуючого НАСГ (фіброз 3 і цироз печінки) в загальній популяції у людей до 15 років – 1 %, у пацієнтів з ЦД 2 типу старше 21 року – 7,1 % [8, 9]. Так, є дослідження, в якому прогнозується в 2030 році 5 мільйонів прогресуючого НАСГ в країнах Європейського союзу [10]. Водночас фіброз зустрічається у 37-84 % пацієнтів з НАСГ [11]. Врешті-решт прогресуючий НАСГ є ключовою детермінантою посилення фіброзу, підвищуючи ризики смертності від всіх причин, в тому числі і цирозу печінки.

Звичайно акумуляція жирів печінкою є результатом дисбалансу між надходженням та їх виведенням [12] і є першочергово захисним механізмом для захисту гепатоцитів від токсичного впливу вільних жирних кислот (ВЖК), що надходять в надмірній кількості в печінку. Багаточисленні результати досліджень підтримують гіпотезу, що більша частина ВЖК, що зберігаються у формі тригліцеридів (ТГ) під час стеатозу, утворюються в результаті периферичного ліполізу [13], який має відношення до інсулінорезистентності (ІР) жирової тканини з послідуючим посиленням ліпогенезу *de novo*, індукованого гіперінсулінемією та дієтою. Точний внесок кожного в стеатоз печінки був визначений ще в 2005 р.: показано, що 59 % печінкового жиру утворюються з циркулюючих ВЖК (переважно ліполіз), 26 % – з ліпогенезу *de novo* та 15 % – з дієти [14]. Крім цього, визначено, що при надмірному вмісті внутрішньопечінкового жиру при проведенні перорального глюкозо-толерантного тесту (ГТТ) або під час внутрішньовенної інфузії інсуліну гальмується пригнічення викиду ВЖК в плазму крові. Більш того, порівняльні дослідження зі здоровими людьми показали, що у хворих з НАСГ в значній мірі порушується стимульована інсуліном супресія ліполізу, тоді як інтенсивність ліполізу в стані натще у здорових осіб та хворих зіставна. Приведені факти дають можливість зробити висновок про послаблення стимульованої інсуліном супресії ліполізу може бути основним фактором ризику розвитку НАЖХП [15]. Головними факторами ризику НАЖХП можна вважати підвищене печінкове захоплення ВЖК, інтенсивний печінковий ліпогенез *de novo*, що індукований гіперглікемією та гіперінсулінемією, що не компенсуються підвищенням як печінкової секреції в кровотік тригліцерид-вміщуючих частинок холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), так і печінковою оксидизацією тригліцеридів в мітохондріях. Важливим фактором ризику НАЖХП, що підтримує підвищений рівень ВЖК в плазмі крові і створює умови для проникнення їх печінку, є недостатнє залучення ВЖК в метаболізм скелетної мускулатури, а саме – низький кліренс хіломікронів м'язевою тканиною і низьке захоплення міоцитами ВЖК.

В печінці ВЖК можуть катаболізуватися шляхом β-окислення, реестерифікації до ТГ та збереженні у вигляді крапель жиру, або виведенні у вигляді великих ЛПДНЩ, що насичені ТГ. Найсильнішим фактором ризику НАЖХП є системна ІР в результаті абдомінального ожиріння, що потім посилюється внаслідок появи супутнього метаболічного синдрому [16]. Стеатоз *per se* вже надалі вносить вклад в печінкову долю ІР, посилюючи ці метаболічні розлади та збільшуючи ризик інших позапечінкових ускладнень, включаючи серцевосудинні захворювання [17].

Порушена спроможність секретувати ліпопротеїни [18] і розлади в окисленні жирних кислот в результаті мітохондріального пошкодження також мають свій внесок до акумуляції печінкового жиру [19].

Крім вище сказаного, у 2019 р. запропоновано нову небезінтересну гіпотезу щодо патогенезу НАЖХП через гіперактивацію поліолового шляху обміну глюкози внаслідок гіперурикемії, формуючи врешті-решт *«circulus vitiosus»* [20]. Згідно їх гіпотези, два найбільш розповсюджені цукри – цукор столовий (сахароза) та збагачений фруктозою кукурудзяний сироп – можуть викликати жирову дистрофію печінки у тварин. Саме фруктоза підвищує рівень сечової кислоти, призводячи до мітохондріального оксидативного стресу та пошкодження синтезу АТФ. Вона асоційована не тільки з гіпертригліцеридемією і НАЖХП, а й прогнозує прогресію НАЖХП.

Для лікування як цукрового діабету 2 типу, так і підтвердженого біопсією НАСГ можуть бути рекомендовані агоністи PPARG (гамма-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом). Типовим представником цього класу інсулінсенситайзерів є розиглітазон, однак наразі не може бути призначений через підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та ризику серцево-судинних подій. Іншим представником є піоглітазон, який є також частковим агоністом PPARA (альфа-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом), тому для нього такі побічні реакції не є характерними, як і зниження показників ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ЦД 2 типу. Проте важливим у даного препарату є зниження рівня ТГ і підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), хоч і без зміни рівня загального холестерину (ЗХС). Також піоглітазон сприяє зменшенню «ліпотоксичності» ВЖК і «глюзотоксичності» в результаті хронічної гіперглікемії [21]. Першочергово зменшується стеатоз внаслідок збільшення в 2-3 рази рівня циркулюючого адипонектину, який покращує засвоєння глюкози периферичними тканинами (активація адипоцит-специфічних PPARG) та окислення жирних кислот через фосфориляцію AMPK (5'AMP-активована протеїнкіназа) і ACC (CoA-карбоксилаза), а отже покращує чутливість клітин до

інсуліну, таким чином зменшує ліпогенез de novo. Тобто характерним для піоглітазону є екстрагепатичний механізм зниження рівня ТГ в печінці. Також другорядно PPARG-агоністи зменшують фіброз обмеженням проліферації зірчастих клітин та шляхом апоптозу вже активованих зірчастих клітини.

Звідси стає зрозумілим, що PPARG малоймовірно є головною мішенню при лікуванні НАЖХП через їх переважно експресію та функціональну активність, орієнтовану виключно на адипоцити. Однак наразі за іронією долі саме піоглітазон – єдиний фармакологічний препарат, рекомендований Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2017) для лікування пацієнтів з підтвердженого біопсією НАСГ, незалежно від діабетичного статусу [22]. Незважаючи на невагоме ($p>0,05$) поліпшення показників фіброзу, меліоративні ефекти піоглітазону на ектопічне печінкове відкладення ліпідів, запалення, гістопатологію та функції печінки доведено багатьма рандомізованими контрольованими дослідженнями [23, 24, 25, 26]. Отже, піоглітазон може бути корисним при лікуванні раннього (F0-F2) НАСГ, незважаючи на обмежену антифібротичну активність.

Важливим питанням медикаментозного і немедикаментозного лікування, як ожиріння, так і НАЖХП, є отримання довготривалої користі від проведених заходів, що потенційно може знизити ризик розвитку серцево-судинних та печінкових ускладнень, та всупереч сподіванням лікарів, залежить переважно від довготривалої прихильності пацієнтів до лікування.

Розмір майбутніх витрат на лікування ускладнень НАЖХП та охорону здоров'я безперечно недооцінений [27] .Тому актуальним завданням залишається оптимізація лікування хворих на ожиріння та НАЖХП .

Мета – вивчити ефективність лікування піоглітазоном у хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до Конвенції про захист прав людини щодо застосування біології та медицини (експертний висновок від 29.05.2019 № 122). До проспективного дослідження включено 123 пацієнти, які були консультовані на базі гастроентерологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні № 18. Дизайн дослідження: клінічне, з втручанням. Критерії включення у дослідження: пацієнти з встановленим діагнозом ожиріння 1, 2, 3 ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) = 30-45 кг\м2) та НАЖХП, визначеної методом УЗ-стеатометрії, вік – 18-60 років, підвищення АЛТ менше 2,5 разів верхньої межи норми. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на включення його у дослідження. Критерії виключення: гепатити інших етіологій, ЦД 1 і 2 типу, серцева недостатність (1-4 клас за NYHA), рак сечового міхура в анамнезі у пацієнта та родичів 1 лінії рідства, інші важкі супутні захворювання.

Шляхом рандомізації хворі були розподілені на дві групи. Середній вік обстежених хворих склав 42 (35-53) роки в 1 групі та 42 (34-50) роки – в 2 групі.

В основну групу (1 група, n=61) було включено 29 чоловіка і 32 жінки, які дотримувалися рекомендацій щодо немедикаментозного лікування і приймали піоглітазон 15 мг\добу. В групу порівняння (2 група, n=62) – 35 чоловіка і 27 жінок, які дотримувалися тільки немедикаментозного лікування. Всім пацієнтам в якості немедикаментозного лікування була запропонована програма з модифікації способу життя пацієнта: зменшення енергетичного раціону харчування пацієнта на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та його помірну фізичну активність 150-200 хв на тиждень [8, 14], додатково обговорювались проблеми прихильності до рекомендацій при візитах. Вона також включала детальне інформування пацієнта по програмі: приклади дієтичного харчування у вигляді гіпокалорійного меню на 7 днів, запропоновано ведення щоденника харчування, фіксування показників крокоміру кожен день. Наступний візит до лікаря відбувався через 10 днів від початку програми для оцінки комплаєнсу: аналізу показників крокоміру та щоденнику харчування за 3-4 дні в тиждень. Загалом програма складалася з 5 візитів до лікаря впродовж 3 місяців. Всім пацієнтам проведено антропометричні обміри (зріст, ІМТ, окружність талії (ОТ)), лабораторне (ферменти АЛТ, АСТ, ГГТП; інсулін натще та через 2 год після прийому 75 г глюкози, ліпідний спектр крові, феритин, сечова кислота) та інструментальне обстеження (біоелектична імпедансометрія, УЗ-стеатометрія) до і через 3 місяці лікування. Також оцінено прихильність до лікування згідно мотиваційного опитувальника-самозвіту на початку (10-14 день) та наприкінці лікування.

Для діагностики НАЖХП використовували ультразвуковий метод дослідження за допомогою приладу Soneus P7 (Ultrasign, Україна). Ступінь стеатозу визначали за результатами ультразвукової стеатометрії за шкалою контрольованого параметру згасання (*controlled attenuation parameter* – CAP), яка відповідала морфологічній шкалі NAS (NAFLD *activity score*): легкий (S1 – 2,20-2,29 дБ\см), помірний (S2 – 2,30-2,90 дБ\см), тяжкий (S3 – більше 2,90 дБ\см). Діагноз НАСГ встановлювали при наявності біохімічних ознак цитолізу (підвищення ферментів АЛТ, АСТ, ГГТП).

Маса тіла, оцінка стану компонентного складу тіла пацієнтів здійснювалася за допомогою біоімпедансного аналізатору фірми OMRON BF-511 (Японія, 2016). При перевищенні вісцеральної жирової тканини більше 8 % у жінок і більше 10 % у чоловіків діагностували абдомінальне ожиріння. Розрахунок основного обміну проводився за допомогою рівняння Харріса-Бенедикта. ІМТ пацієнтів обчислили за

допомогою формулу Кетле. Для оцінювання обміну вуглеводів була визначена глюкоза крові натще глюкозооксидазним методом. Всім пацієнтам до і через 12 тижнів лікування проведений пероральний ГТТ з 75 г глюкози та одночасним визначенням інсуліну натще та через 2 год за стандартною методикою, рекомендованою Американською діабетичною асоціацією (ADA, 2020).

Рівень феритину, сечової кислоти, інсуліну визначали імуноферментним методом (ІФА), використовуючи набір реагентів фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Для визначення вірогідного показника ІР було обрано поріг HOMA-IR 3,0, оскільки ця величина представляла собою найвищий квартиль значень серед популяцій без діабету. С-пептид визначали імунохімічним методом з хемілюмінісцентною детекцією CLIA на аналізаторі Immulite (Siemens AG), Німеччина. У здорових осіб плазмова концентрація інсуліну та С-пептиду натще становить до 25 (бажано 3-8) мОд\л та 0,9-1,81 мг\л, відповідно, з постпрандіальним підвищенням до 16-166 мОд\л (бажано до 41) та 3,02-9,06 мг\л відповідно [28].

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ методом ІФА на біохімічному аналізаторі Humalayzer 2000 (Німеччина), використовуючи стандартні набори. ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, коефіцієнту атерогенності (КА) – згідно рекомендованих відповідно формул.

Через 3 місяці лікування вивчали динаміку лабораторних (зниження або нормалізації рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП, інсуліну та С-пептиду натще та через 2 години після ГТТ; феритину, сечової кислоти, холестерину та його фракцій, КА і ультразвукових (зменшення розмірів печінки, покращення ехоструктури, зниження показника КПЗ) показників, а також антропометричних даних (зменшення ІМТ, вісцерального жиру).

Статистичну обробку одержаних результатів виконували з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної статистики. Порівняння результатів непараметричних даних статистичного аналізу проведене із застосуванням критерію Манна-Уїтні, однофакторної моделі логістичної регресії. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відкидання нульової гіпотези проводилося при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні частоти розподілу у 123 хворих на ожиріння ступеня стеатозу (рис. 1) виявлено, що помірний ступінь стеатозу зустрічається у 72% пацієнтів з НАЖХП.

За результатами лікування хворих на ожиріння та НАЖХП, через 12 тижнів спостереження в обох групах спостерігали клінічне покращення, яке у пацієнтів обох груп корелювало з відповідним показниками лабораторних, ультразвукових, антропометричних даних (табл. 1). Як видно з таблиці 1, хоча і медіанні значення показника КПЗ до лікування в обох групах вірогідно відрізнялися (p=0,02), а медіанні значення КПЗ після

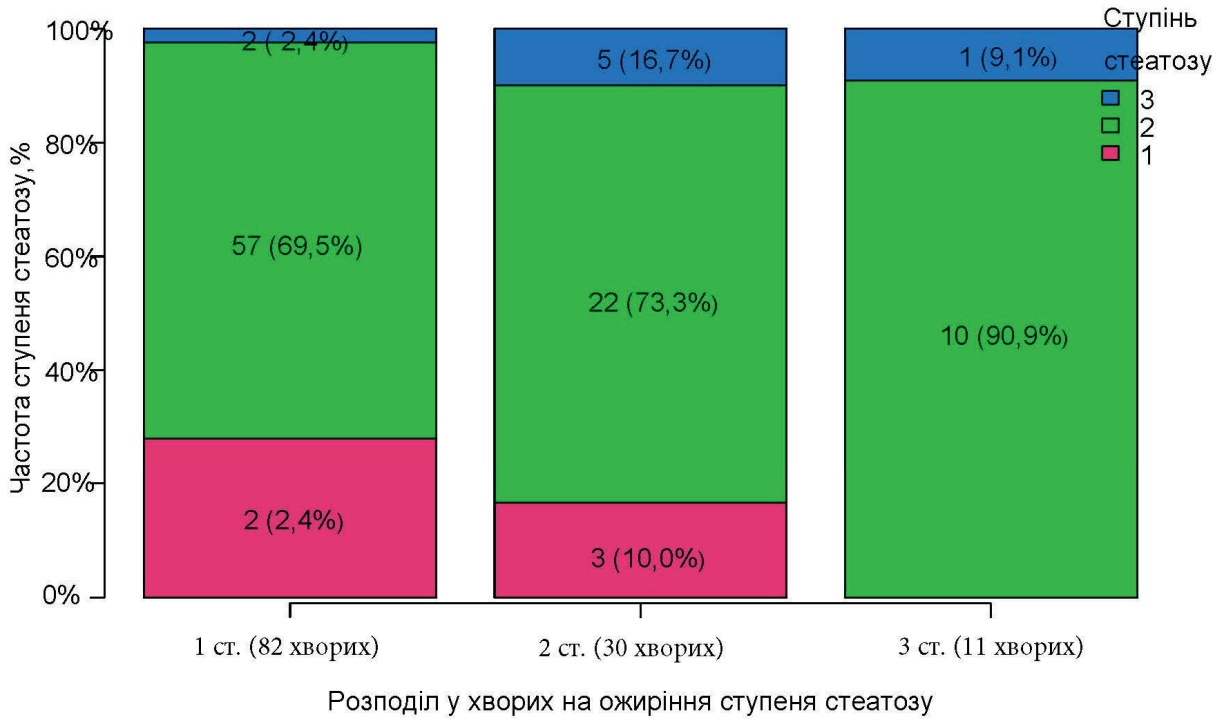


Рис. 1. Частота розподілу ступеня стеатозу у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП

Таблиця 1

Динаміка показників стеатозу печінки у хворих на ожиріння з НАЖХП через 3 місяці лікування

Показник	Основна група (n=61) Me (QI–QIII)	Група порівняння (n=62) Me (QI–QIII)	P
КПЗ до лікування, дБ\см	2,61 (2,47–2,77)	2,47 (2,28–2,69)	0,02
КПЗ після лікування, дБ\см	2,23 (2,1–2,33)	2,23 (2,15–2,38)	0,44
Різниця	0,39 (0,29–0,49)	0,25 (0,16–0,34)	<0,001

Примітка: Me(QI–QIII) – медіанне значення від нижньої до верхньої межі інтервалу(25 - 75 перцентиль); p – досягнутий рівень вірогідності. Для аналізу показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна-Уітні.

Таблиця 2

Коефіцієнт однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування зменшення показника контрольованого параметру згасання

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, b±m	Рівень вірогідності *p* відмінності коефіцієнту моделі від 0	Відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Піоглітазон	Ні	Референтний		
	Так	–1,33±0,38	0,001	0,27 (0,13–0,56)

Таблиця 3

Динаміка антропометричних даних у хворих на ожиріння у поєднанні через 3 місяці лікування НАЖХП

Показник	Група	До лікування Me (QI–QIII) *	Після лікування Me (QI–QIII) #	P
ІМТ, кг\м2	1 (n=61)	33,4 (31,2- 36,0)*	29,11 (27,43 – 31,16)	0,06
	2 (n=62)	32,65 (31,4 – 35,4)*	29,95 (28,49 – 32,5)	
ОТ, см	1 (n=61)	108,8 (106,0 - 111,3)*	94,00 (91,4 – 98,40)	<0,0001
	2 (n=62)	108,8 (106,5 - 111,3)*	98,95 (95,9 – 100,18)	
Вісцеральний жир	1 (n=61)	12 (10 - 15)*	10 (9 -12,00)	0,59
	2 (n=62)	12 (11 - 14)*	10 (9- 11,75)	
Прихильність, %	1 (n=61)	70 (65 - 80)*	65,00 (57,5 - 80)	0,002
	2 (n=62)	70 (65 - 80)*	57,5 (50,0 – 70,0)	

Примітка: Me(QI–QIII) – медіанне значення від нижньої до верхньої межі інтервалу(25 - 75 перцентиль); p – досягнутий рівень вірогідності; * – різниця між медіанними значеннями до лікування в 1 та 2 групах не була статистично вірогідною (p>0,05); # – для аналізу показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна-Уітні.

Таблиця 4

Динаміка показників біохімічного дослідження крові у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП через 3 місяці лікування НАЖХП

Показник	Група	До лікування Me (QI–QIII) *	Після лікування Me (QI–QIII) #	P
АЛТ, Од\л	1 (n=61)	35,30 (24,80 – 49,90)*	22,3 (17,00 – 29,5)	0,65
	2 (n=62)	38,25 (27,53 – 51,13)*	22,1 (17,48 – 33,8)	
АСТ, Од\л	1 (n=61)	27 (24,50 – 31,0)*	18,60 (16,80 – 21,20)	0,39
	2 (n=62)	28 (24,85 – 33,4)*	18,95 (16,33 – 22,34)	
ГГТП, Од\л	1 (n=61)	49,80 (41,80 – 60,50)*	33,7 (28,7 – 37,70)	0,52
	2 (n=62)	56,05 (43,93 – 69,03)*	34,9 (29,4 – 39,18)	
Сечова к-та, мкмоль\л	1 (n=61)	367,70 (341,4 – 384,4)*	251,7 (214,30– 302,7)	0,001
	2 (n=62)	378,65 (361,2 – 387,0)*	302,4 (257,05– 326,1)	
Феритин, нг\мл	1 (n=61)	161,50 (109,5 – 273,0)*	111,3 (77,10– 185,50)	0,38
	2 (n=62)	170,65 (130,1– 275,33)*	117,6 (98,78– 210,83)	

лікування не відрізнялися (p=0,44), проте медіанні значення різниці до і після лікування вже вірогідно відрізнялися (p<0,001). Отже, за результатами лікування пацієнтів з ожирінням та НАЖХП протягом 12 тижнів виявлено кращі показники зменшення стеатозу у пацієнтів, що додатково приймали до немедикаментозного лікування піоглітазон у добовій дозі 15 мг.

Як видно з таблиці 2, додавання піоглітазону в якості медикаментозного лікування до немедикаментозного лікування в добовій дозі 15 мг протягом 3 місяців є в 4 рази ефективнішим щодо лікування стеатозу порівняно з немедикаментозним лікуванням. Виявлена вірогідна асоціація між цільовим зниженням КПЗ (≥0,33 дБ\см) та лікуванням піоглітазоном 15 мг (ВШ 0,27, 95% ДІ 0,13–0,56, p= 0,001).

Згідно таблиці 3, медіанні значення досліджуваних показників в обох групах до лікування вірогідно не відрізнялися (p>0,05). Через 3 місяці лікування спо-

Таблиця 5

Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП через 3 місяці лікування НАЖХП

Показник	Групи	До лікування Me (QI–QIII)*	Після лікування Me (QI–QIII) #	P
ЗХС, ммоль/л	1 (n=61)	5,81 (5,49 – 6,06)*	5,12 (4,83 – 5,32)	0,59
	2 (n=62)	5,92 (5,51 - 6.09)*	5.15 (4,84 – 5,35)	
ТГ, ммоль/л	1 (n=61)	1,79 (1,65 – 2,15)*	1,38 (1,27 – 1,63)	0,02
	2 (n=62)	1,94 (1,63 – 2,08)*	1,59 (1,36 – 1,73)	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1 (n=61)	1,33 (1,25 – 1,39)*	1.64 (1.52 – 1,70)	0,009
	2 (n=62)	1,31 (1,23 – 1,40)*	1,54 (1,43 – 1,65)	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1 (n=61)	3.55 (3.25 - 3.92)*	2,77 (2,49 – 3,02)	0,38
	2 (n=62)	3,73 (3,275 – 3,93)*	2,91 (2,55 – 3,06)	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1 (n=61)	0,81 (0,75 – 0,97)*	0,62 (0,58 – 0,75)	0,003
	2 (n=62)	0,9 (0,75 – 0,97)*	0,74 (0,63 - 0,79)	
КА, ммоль/л	1 (n=61)	3,37 (3,04 – 3,72)*	2,11 (1,91 2,31)	0,002
	2 (n=62)	3,39 (3,16 – 3,68)*	2,27 (2,12 2,51)	

Примітка: Me(QI–QIII) – медіанне значення від нижньої до верхньої межі інтервалу(25 - 75 перцентиль); * – різниця між медіанними значеннями до лікування в 1 та 2 групах не була статистично вірогідною (p>0,05); # – для аналізу показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна-Уітні.

Таблиця 6

Динаміка показників глюкозо-толерантного тесту у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП через 3 місяці лікування

Показник	Групи	До лікування Me (QI–QIII)*	Після лікування Me (QI–QIII)#	p
Глюкоза натще, ммоль/л	1 (n=61)	4,89 (4,54 – 5,40)*	4,6 (4,30 – 4,8)	0.99
	2 (n=62)	5,09 (4,63 – 5,37)*	4,5 (4,23 – 4,9)	
Глюкоза через 2 год після ГТТ, ммоль/л	1 (n=61)	5,0 (4,70 – 5,80)*	4,6 (4,40 – 5,5)	0,38
	2 (n=62)	5,1 (4,89 – 5,78)*	5,0 (4,33 – 5,5)	
Інсулін натще, мОД\л	1 (n=61)	9,76 (7,67 – 12,53)*	7,01 (5,33 – 8,50)	0,004
	2 (n=62)	10,70 (9,59 – 12,39)*	8,40 (6,93 – 9,74)	
Інсулін через 2 год після ГТТ, мОД\л	1 (n=61)	54,89 (44,29 – 69,30)*	39,7 (27,74– 53,34)	0.28
	2 (n=62)	57,08 (39,90 – 68,19)*	43,1 (31,28– 52,84)	
С-пептид натще, мг/л	1 (n=61)	2,70 (2,45 – 3,06)*	1,93 (1,63 – 2,13)	0,01
	2 (n=62)	2,73 (2,52 – 2,94)*	2,08 (1,8 – 2,33)	
С-пептид через 2 год після ГТТ, мг/л	1 (n=61)	6,89 (5,65 – 7,93)**	4,36 (3,84 – 6,04)	0,001
	2 (n=62)	7,55 (6,41 – 8,40) **	5,43 (4,68 – 6,72)	
Індекс HOMA-IR	1 (n=61)	2,78 (2,11 – 3,41)*	1,43 (1,09 – 1,81)	0,01
	2 (n=62)	2,84 (2,23 – 3,29)*	1,68 (1,33 – 2,15)	

Примітка: Me(QI–QIII) – медіанне значення від нижньої до верхньої межі інтервалу(25 - 75 перцентиль); p – досягнутий рівень вірогідності; * – різниця між медіанними значеннями до лікування в 1 та 2 групах не була статистично вірогідною (p>0,05); # – для аналізу показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна-Уітні.** – різниця між медіанними значеннями до лікування в 1 та 2 групах не була статистично вірогідною (p =0,04)

стерігаємо зниження антропометричних показників, з яких вірогідно відрізнялися показники ОТ (p<0,0001) та прихильності (p=0,002) в основній групі, паралельно зі зниженням показника ІМТ, який вірогідно не відрізнявся(p=0,06). Отриманий невірогідний результат може бути свідченням побічної дії піоглітазону – збільшення маси тіла. Показники ІМТ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями інсуліну (r=0,7) та С-пептиду (r=0,8) натще та середньої сили зв'язок з ОТ (r=0,51).

За нашими даними, через 12 тижнів лікування виявлено, що кінцева прихильність в основній групі була вірогідно кращою (p=0,002), а динаміка показників стеатозу мала вірогідний середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з кінцевою прихильністю (r=0,52) незалежно від методу лікування.

В результаті порівняльного аналізу (табл. 4) виявлено, що вірогідно зменшилися значення сечової кислоти (p=0,001) в 1 групі порівняно з 2 групою. Інші показники вірогідно не відрізнялися (p >0,05). Рівні АЛТ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями АСТ (r=0,89), ГГТП (r=0,62) та феритину (r=0,79).

Відповідно до отриманих нами даних (табл. 5), піоглітазон вірогідно зменшує рівень ТГ (p=0,02) та підвищує рівень ХС ЛПВЩ (p=0,009), що відповідає літера-

турним даним, отриманим для цукрового діабету 2 типу. Також слід зазначити, що він вірогідно знижує рівень ХС ЛПДНЩ (p=0,003). Однак вплив на динаміку зниження рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ не вірогідний (p>0,05), що також відповідає результатам отриманих даних в ході фармакологічних досліджень та мета-аналізів щодо цього препарату [29-32]. Також слід зазначити, що рівні ЗХС мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти (r=0,64), ТГ (r=0,65) та ХС ЛПНЩ (r=0,84). Виявлено, що рівні ХС ЛПДНЩ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з показниками стеатозу до лікування (r=0,7), ТГ (r=0,75) та слабкий обернено-пропорційний зв'язок зі значеннями ХС ЛПВЩ (r= -0,44).

Зіставлення отриманих показників ГТТ (табл. 6) свідчать про те, що динаміка зміни мала статистично вірогідний характер для зниження значень інсуліну (p=0,004) та С-пептиду натще (p<0,05). Спостерігаємо зниження медіанного значення С-пептиду через 2 год після ГТТ, однак не може порівнюватися у зв'язку з вірогідною різницею між медіанними значеннями відповідних показників в обох групах до лікування (p<0,05). Показники глюкози натще та глюкози через 2 год ГТТ мали тенденцію до зниження, однак вірогідно не відрізнялися (p >0,05). Також рівні стимульованого інсуліну (через 2 год після 75 г глюкози) мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти (r=0,86) та АЛТ (r=0,67).

В цілому динаміка показників ГТТ у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП краща в групі додаткового прийому піоглітазону, на що вказує вірогідний показник зниження КА (p=0,002) порівняно з групою порівняння.

Отримані результати нашого дослідження беззаперечно підтверджують тісний зв'язок показників ОТ, ТГ, ЛПДНЩ, АЛТ, феритину, сечової кислоти, інсуліну як натще, так і стимульованого, – з показниками ІМТ та ступеня стеатозу відповідно.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що в українців з ожирінням та НАЖХП, стеатоз помірного ступеня зустрічається у 72 % випадків. Піоглітазон вірогідно є високоефективним препаратом для ад'ювантної терапії НАЖХП.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 27.01.2020
Після доопрацювання / Revised: 12.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 Geneva: World Health Organization; 2013.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128•9 million children, adolescents, and adults // Lancet. 2017; 390: 2627-42. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3
3. World Health Organization. Global report on diabetes, 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=2F0193A0A5A8C31C755A946A8957AD66?sequence=1
4. International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019 Available from https://diabetesatlas.org/en/ Accessed 20 March 2020
5. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine [in Ukrainian]. http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html
6. Zhang E., Wartelle-Bladou C., Lepanto L., Lachaine J. Cloutier G. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening // European Society of Radiology. 2015; 25(11): 3282-94. doi: 10.1007/s00330-015-3731-2.
7. Golabi P., Sayiner M., Fasel Y., Koenig A. Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis. Screening and diagnosis // Expert review of gastroenterology and hepatology. 2015;10(1): 63-71. doi: 10.1586/17474124.2016.1099433
8. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease // Hepatology. 2018 Jan; 67(1):123-33. doi: 10.1002/hep.29466.
9. Doycheva I, Watt KD, Rifai G, et al. Increasing Burden of Chronic Liver Disease Among Adolescents and Young Adults in the USA: A Silent Epidemic // Dig Dis Sci. 2017; 62:1373-80. doi: 10.1007/s10620-017-4492-3.
10. Razavi H. The 3rd Paris NASH Symposium occurred on July 6-7, 2017 at the Institut Pasteur Prospective assessment of disease evolution in NASH. https://forumresearch.org/projects/liver-forum/related-meetings/1466-paris-nash-3
11. Perumpail B.J, Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G, Kim D., Ahmed A.. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2017 Dec; 23(47): 8263-76. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8263
12. Kitade H., Chen G., Ni Y., Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments // Nutrients. 2017; 9(4): 387. doi:10.3390/nu9040387
13. Chen Z., Yu R., Xiong Y., Du F., Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease Lipids in Health and Disease. 2017; 16:203. doi: 10.1186/s12944-017-0572-9
14. Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., Jessurun J., Boldt M.D., Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J Clin Invest. 2005; 115: 1343-51. doi: 10.1172/JCI23621.
15. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance innon-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia. 2005; 48: 634-42. doi: 10.1007/s00125-005-1682-x.
16. Graaff D., Kwanten W.J., Francque S.M. The potential role of vascular alterations and subsequent impaired liver

blood flow and hepatic hypoxia in the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis // Medical Hypotheses. 2019; 122:188-97. doi: 10.1016/j.mehy.2018.11.014.
17. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance // Am J Med 1999; 107: 450-5. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00271-5.
18. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatictriglyceride content in obese subjects // Gastroenterology 2008;134: 1369-75. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.075.
19. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with nonalcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis // Cell Metab 2015;21:739-46. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.004.
20. Sanchez Lozada L.G., Andres Hernando A., Garcia Arroyo F.E. et al . Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats // J Biol Chem 2019; 294: 4272-81. doi: 10.1074/jbc.RA118.006158.
21. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options // JHEP Reports. 2019;1(4):312-28. doi. org/10.1016/j.jhepr.2019.07.002.
22. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology 2018; 67, 328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
23. Cholankeril R., Patel V., Perumpail B.J, Yoo E.R., Iqbal U., Sallam S. et al. Anti-Diabetic Medications for the Pharmacologic Management of NAFLD // Diseases. 2018; 6: 93. doi:10.3390/diseases6040093
24. Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, Marchesini G. The role of medications for the management of patients with NAFLD // Clin Liver Dis. 2014; 18: 73-89. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.005.
25. Cheang W.S., Tian X.Y., Wong W.T., Huang Y. The peroxisome proliferator-activated receptors in cardiovascular diseases: experimental benefits and clinical challenges // Br. J. Pharmacol. 2015; 172 (23): 5512-22. https://doi.org/10.1111/bph.13029
26. Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Kitabchi AE, Mudaliar S, Ratner RE, Stentz FB, Musi N, Reaven PD, DeFronzo RA. Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: Results from ACT NOW // J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (5): 2056-62. https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202
27. Ward Z.J., Bleich S.N, Cradock A.L., Barrett J.L., Giles C. M., Flax C. et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity // N Engl J Med. 2019; 381: 2440-50. DOI: 10.1056/NEJMsa1909301
28. Yosten G.L.C., Maric-Bilkan C., Luppi P., Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014; 307: E955–E968. doi: 10.1152/ajpendo.00130.2014.
29. Leighton E., Sainsbury C. AR, Jones G.C. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes // Diabetes Ther. 2017 Jun; 8(3): 475-87. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4.
30. Jong M., Worp H.B., Graaf Y., Visseren F.L.J., Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials // Cardiovasc Diabetol. 2017; 16: 134. doi: 10.1186/s12933-017-0617-4
31. Filipova E., Uzunova K., Kalinov K., Vekov T. Effects of pioglitazone therapy on blood parameters, weight and BMI: a meta-analysis // Diabetology & Metabolic :Syndrome. 2017; 9: Article 90. doi: 10.1186/s13098-017-0290-5. eCollection 2017
32 Dubois V., Eeckhoute J., Lefebvre P., Staels B. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis // J Clin Invest. 2017; 127(4):1202-14. https://doi.org/10.1172/JCI88894.

ПОТЕНЦИИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПИОГЛИТАЗОНОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Шипулин В.П., Мельник Н.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
nataliya.g.melnyk@gmail.com

Актуальность. «План действий на 2013-2020 гг. глобальной стратегии профилактики и контроля неинфекционных заболеваний», утвержденный ВОЗ, посвящен неинфекционным заболеваниям. Среди них – сахарный диабет 2 типа (СД2), который является следствием избыточной массы тела / ожирения и отсутствия физической нагрузки. Пиоглитазон пока является единственным на фармацевтическом рынке препаратом для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), независимо от диабетического статуса. Лечение раннего НАСГ в рамках профилактики развития как СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, так и мелиорация прогрессирования НАСГ является приоритетной задачей.

Цель – изучить эффективность лечения пиоглитазоном у больных ожирением в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. В исследовании, которое длилось 3 месяца, приняло участие 123 пациента с 1, 2, 3 степенью ожирения и НАЖБП. Методом рандомизации пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и индексу

массы тела. Всем пациентам предложено немедикаментозное лечение, которое включало модификацию образа жизни пациента, при визитах дополнительно обсуждались проблемы приверженности рекомендациям. Пациенты основной группы придерживались базовых рекомендаций и принимали в качестве медикаментозного лечения пиоглитазон 15 мг/сутки. Пациенты из группы сравнения придерживались только принципов немедикаментозного лечения. В целом программа состояла из 5 визитов в течение 3 месяцев. Всем пациентам проведены антропометрические обмеры, лабораторное и инструментальное обследование (УЗ-стеатометрия) до и через 12 недель лечения. Также изучали приверженность к лечению с помощью опросника-самоотчета.

Результаты. В результате сравнительного анализа полученных данных у больных ожирением и НАЖБП из группы пиоглитазона (суточная доза 15 мг) выявлены лучшие основные метаболические маркеры, из которых достоверно уменьшились показатели объёма талии (p<0,0001), мочевой кислоты (p=0,001), триглицеридов (p=0,02) и липопротеинов очень низкой плотности (p=0,003), карбоангидразы (p=0,002), инсулина (p = 0,004) и С-пептида натощак, индекса HOMA-IR (p=0,01) и повысились липопротеины высокой плотности (p=0,009), соответственно. Обнаружена достоверная ассоциация между целевым снижением показателя контролированного параметра затухания (КПЗ) и лечением пиоглитазоном 15 мг (ОШ 0,27, 95% ДИ 0,13-0,56, p=0,001). Динамика показателей стеатоза имела достоверно средней силы прямо пропорциональную связь с конечной приверженностью (r=0,52) независимо от метода лечения.

Выводы. Установлено, что у украинцев с ожирением и НАЖБП, стеатоз средней степени встречается в 72 % случаев. Пиоглитазон является достоверно высокоэффективным препаратом для адъювантной терапии НАЖБП.

Ключевые слова: СД 2 типа, контролируемый параметр затухания (CAP), PPARG, пиоглитазон.

OPPORTUNITIES OF ADJUVANT THERAPY WITH PIOGLITAZONE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE CO-OCURRING WITH OBESITY

Shypulin V.P., Melnyk N.G.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
nataliya.g.melnyk@gmail.com

Relevance. The «Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020» approved by the WHO is dedicated to noncommunicable diseases. Among them – diabetes mellitus, which is a consequence of overweight \ obesity and lack of exercise. Pioglitazone is the only drug on the pharmacological market for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), regardless of diabetic mellitus status. Currently, the treatment of early NASH in the prevention of both type 2 diabetes and CVD, and amelioration of NASH progression is a priority task.

Objective – to study the effectiveness of treatment with pioglitazone in patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials that methods. 123 patients with obesity 1, 2, 3 classes in combination with NAFLD were included in our research during 3 months. The randomization method of patients was divided into two groups, comparable in age, sex, and body mass index. All patients were offered drug-free treatment that included lifestyle modification: a reduction in diet of 500 kcal from the physiological daily energy expenditure and its physical activity for 150-200 min per week, the problems of adherence to recommendations were additionally discussed during the visits. The patients of the case group adhered to the basic recommendations and received pioglitazone 15 mg / day additionally as a drug treatment. Patients in the control group adhered only to principles of drug-free treatment. Overall, the program consisted of 5 visits over 3 months period. All patients underwent anthropometric measurements, laboratory and instrumental examinations (Ultrasound steatometry) before and after 12 weeks of treatment. Also studied adherence to treatment in two groups of patients using self-report questionnare.

Results. A comparative analysis of the data obtained in obese patients and NAFLD from the group of pioglitazone (daily dose of 15 mg) revealed the best major metabolic markers, such as significantly decreased values in waist volume (p<0,0001), uric acid (p=0,001), threeglycerides (p=0,02) and very low density lipoproteins (p=0,003), AC (p=0,002), fasting insulin (p=0,004) and C-peptide, HOMA-IR index (p=0,01) and an increase in high density lipoproteins (p = 0,009), respectively. A significant association was found between the target reduction of controlled attenuation parameter (CAP) and treatment with pioglitazone 15 mg (OR 0,27 95% CI 0,13–0,56, p=0,001). The dynamics of steatosis had a medium correlation with final adherence level (r=0,52), regardless of the method of treatment.

Conclusions. It was found that in Ukrainians with obesity and NAFLD, moderate steatosis occurs in 73% of cases. Pioglitazone is a significantly highly effective drug for the adjuvant therapy of NAFLD.

Key words: diabetes mellitus, ultrasound steatometry, controlled attenuation parameter, PPARG, pioglitazone.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.05
УДК 616.728.2-089.843-77:616-089.168:616.72-002.775:615.03-043.2

ВПЛИВ МІКРОБНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ЇЇ РЕГЕНЕРАТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПРИ ТОТАЛЬНОМУ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Лютко О.Б. (https://orcid.org/0000-0001-8233-3041)
Панченко Л.М. (https://orcid.org/0000-0002-3509-0435)
Герасименко С.І. (https://orcid.org/0000-0002-6378-1196)
Полулях М.В. (https://orcid.org/0000-0002-1698-8952)
Бабко А.М. (https://orcid.org/0000-0001-5919-5429)
Герасименко А.С. (https://orcid.org/0000-0003-4895-499X)
Автомеєнко Є.М. (https://orcid.org/0000-0003-3700-2248)
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна
orthokiev@i.ua

Актуальність. Оперативні втручання з приводу ТЕП крупних суглобів у хворих на РА у частині випадків призводять до розвитку інфекційних післяопераційних ускладнень. Лікування хворих з системною запальною патологією сполучної тканини – процес тривалий і має певні особливості. Серед інших нас зацікавили наявність персистуючого аутоімунного запального процесу та супутніх патологій, серед яких остеопенія або остеопороз. Тому актуальними є дослідження впливу мікробної контамінації на процеси реновації кістки.

Мета: виявлення кореляційних зв'язків між регенераторним потенціалом кісткової тканини та мікробним фактором в ідентичних біоптатах операційного матеріалу від хворих на РА при первинному тотальному ендопротезуванні (ТЕП) та визначення їх впливу на результати хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Проаналізовані дані мікробіологічних досліджень операційного матеріалу після 151 оперативного втручання від 118 хворих на РА з приводу ТЕП суглобів (337 зразків), виконаних згідно діючих методик. Досліджено 280 зразків кісткового мозку та вирощено 400 культур стромальних фібробластів кісткового мозку від зазначених хворих.

Результати. Мікроорганізми в культурі з операційного матеріалу було виділено у 55,4 % хворих на РА з ТЕП колінного та кульшового суглобів. Визначено характер мікрофлори: це стафілококи, стрептококи, *Corynebacterium spp*., анаеробні неспороутворюючі, грамнегативні мікроорганізми. Існує сильна (майже функціональна) лінійна зворотна кореляція (коефіцієнт r = — 0,98) між остеогенною активністю стовбурових стромальних клітин кісткового мозку (ССК КМ) кісток, що утворюють колінний суглоб, і даними мікробіологічних досліджень операційного матеріалу хворих на РА. Виявлена контамінація мікроорганізмами спонгіози кісток вірогідно знижує показники активності колонієутворюючих одиниць фібробластів кісткового мозку в середньому на 81,0 % у западині, на 53,0 % у голівці стегнової кістки та на 64,8 % у міжвертлюговій ділянці. Мікробна контамінація пригнічує остеогенний потенціал в середньому на 30,4 %, або майже в 2 рази, що розкриває один з механізмів виникнення імовірних ускладнень та спрямовує заходи по їх профілактиці (змін післяопераційної антибіотикотерапії).

Висновок. Чим вища контамінація мікроорганізмами, тим нижча остеогенна активність ССК КМ кісток, що утворюють колінний і кульшовий суглоби у хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ендопротезування, стовбурові стромальні клітини кісткового мозку, регенераторний потенціал кісткової тканини, мікробний фактор, прогнозування

Актуальність. Одним з найефективніших методів хірургічного лікування пацієнтів на ревматоїдний артрит (РА), як захворювання з системною запальною патологією сполучної тканини, є тотальне ендопротезування (ТЕП) крупних суглобів. Відомо, що у частини хворих післяопераційний період ускладнюється розвитком перипротезної інфекції (1,0-11,0 %). В підтвердження цьому, за останніми даними моніторингового аналізу хірургічного лікування хворих на РА, серед ускладнень найчастішими були різної важкості випадки інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ) та навіть місцеві шкірні виразкові зміни (ESMID, 2017) [1]. Тому, як вважають науковці, необхідним є, насамперед, пролонговане спостереження за такими хворими в умовах стаціонару.

Як відомо, ріст чисельності ендопротезувань великих суглобів супроводжується збільшенням кількості випадків глибокої інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ), складаючи, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, від 0,3 % до 1,0 % при первинному ендопротезуванні, і понад 40,0 % – при ревізійному. Лікування інфекційних ускладнень після подібного спектру операцій – процес тривалий та вимагає застосування вартісних медикаментів і матеріалів [2-4].

Також одним з факторів, що негативно впливають на результат операції, є погана якість кісткової тка-

нини. Супутні остеопенія або остеопороз, підвищена активність остеокластів і низька здатність до самовідтворення кісткової тканини є несприятливими передумовами для ендопротезування

Ендопротезування хворих на РА з вже порушеним структурно-функціональним станом кісткової тканини за рахунок персистуючого аутоімунного запального процесу потребує дослідження питань реновації кістки з аналізом впливу мікробної контамінації тканин на активність регенераторних процесів за тотального ендопротезування.

Мета роботи: виявити кореляційні зв'язки між регенераторним потенціалом кісткової тканини та мікробним фактором в ідентичних біоптатах операційного матеріалу від хворих на РА при первинному ТЕП великих суглобів та визначити їх вплив на результати хірургічного лікування

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані дані мікробіологічних досліджень операційного матеріалу після 151 оперативного втручання від 118 хворих на РА з приводу ТЕП суглобів (337 зразків), виконаних згідно діючих методик. Досліджено 280 зразків кісткового мозку та вирощено 400 культур стромальних фібробластів кісткового мозку від зазначених хворих. Клонування стовбурових стромальних клітин (ССК) кісткового мозку проводили за методикою Фріденштейна О.Я. в модифікації Астахової В.С. [6].

Матеріалом слугувала спонгіоза кісток – місць майбутнього розташування компонентів ендопротеза, а саме: дистальний епіметафіз стегнової та проксимальний великогомілкової кісток, дах кульшової западини, головка стегнової кістки та її проксимальний метафіз.

Остеогенну активність стовбурових стромальних клітин кісткового мозку (ССК КМ) − колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОф) оцінювали за: 1) загальною кількістю ядровмісних клітин, 2) кількістю ССК КМ в 1 см^3, 3) ефективністю їх клонування серед 10^5 ядровмісних клітин.

Ефективність клонування КУОф кісткового мозку визначали за формулою:

$$ЕКУОф = (К \times 10^5) / N$$

де К – кількість колоній, що виросли у чашці Петрі, $\times 10^5$;

N – кількість клітин, що посаджено у чашку Петрі.

Кількість КУОф в 1 см^3 визначали за формулою:

$$\text{Кількість КУОф в 1 см}^3 = (К \times n) / (N \times V)$$

де К – кількість колоній, що виросли у чашці;

n – кількість клітин, що вимито із зразку спонгіозної кістки;

N – кількість клітин, що посаджено;

V – об'єм зразку спонгіозної кістки.

Вік обстежених хворих на ревматоїдний артрит, яким виконане ендопротезування колінного суглобу, коливався від 22 до 77 років і в середньому складав 47,5 ± 1,1.

Розподіл пацієнтів по групах спостережень проводили відповідно до розроблених клініцистами відділу захворювань суглобів у дорослих критеріїв клінічної оцінки результатів ортопедичного лікування: відмінної, хорошої, задовільної і незадовільної.

Дані культурального методу досліджень хворих на ревматоїдний артрит (окремо тканин колінного та кульшового суглобів) розділені на відповідні групи.

Визначені три можливі варіанти результатів культуральних досліджень: наявність росту колоній, відсутність їх росту та проріст (грибковий, бактеріальний або грибково-бактеріальний, одночасно) культур *ad oculus* і при мікроскопічному обліку результатів клонування. Результати проросту культур стромальних фібробластів у статистичну обробку не включали.

Дані бактеріологічних досліджень оцінювали за відсутністю або наявністю росту мікроорганізмів в ідентичних зразках операційного матеріалу і результатами мікроскопії [7-8].

Для об'єктивного визначення впливу комплексу лабораторних показників на ефективність лікування, проведено співставлення результатів клонування ССК КМ з даними бактеріологічних (мікробіологічних та мікроскопічних) досліджень операційного матеріалу зазначених груп хворих [9].

Розрахунки проводили по кожному досліду і в середньому в групі. Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомогою пакета програм Statistica. Середні величини представлені як M±m, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загалом, мікроорганізми в культурі з операційного матеріалу було виділено у 55,4 % хворих на РА з ТЕП колінного та кульшового суглобів.

Серед виділених 124 штамів мікроорганізмів превалювали стафілококи (у 49,2 % зразків) та коринеформні палички (у 26,6 % зразках). Серед стафілококів ідентифіковано: 14,8 % – метицилінрезистентні (MRSA), 41,1 % – коагулазонегативні (KNS). У 6,5 % з виділених культур ідентифіковано Streptococcus spp.; серед інших: 20,2 % – Corynebacterium spp., 15,3 % – неспороутворюючі анаеробні культури (рис. 1).

Як видно, загалом, у зразках операційного матеріалу переважали грампозитивні мікроорганізми. Частота їх виділення у різних біоптатах майже співпадала, що говорить про їх невипадкову роль в післяопераційних ускладненнях та свідчить на користь переважно гематогенного, а не госпітального походження. Невелика кількість виділених грамнегативних мікроорганізмів (у 6,5 % зразків операцій-

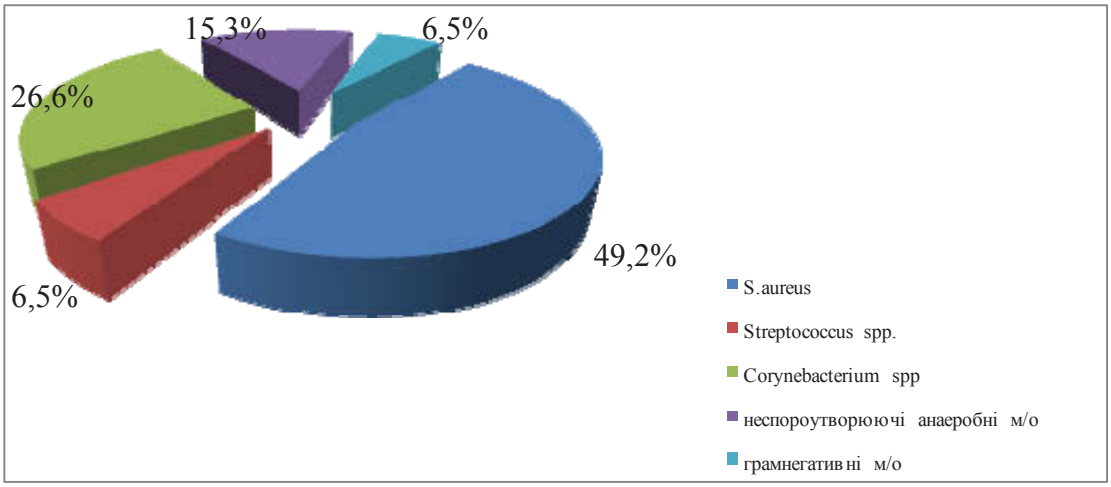


Рис. 1. Мікрофлора операційного матеріалу у хворих на РА з ТЕП крупних суглобів

ного матеріалу) вказує на імовірну наявність, в ряді випадків, екзоінфікування [10-12].

Знаходження в операційному матеріалі при первинному ТЕП у хворих на РА пізніх стадій визначеної мікрофлори вимагає певних спрямованих змін післяопераційної антибіотикотерапії при отриманні подібних результатів.

Зважуючи на важливість виявлення в операційному матеріалі мікроорганізмів та імовірність існування в подібних випадках таких форм, що не культивуються – проводили ретельну бактеріоскопію їх зразків від зазначених хворих, фарбованих за Грамом. Позитивними мікроскопічні зразки були в операційному матеріалі від 75,4 % хворих і представлені переважно грампозитивними коками, в оточенні клітин запалення, а саме поліморфноядерних нейтрофілів (ПМН), та грампозитивними корінеформними паличками або анаеробними неспороутворюючими мікроорганізмами. Причому, як виявилось, майже в половині мікроскопічно позитивних випадків, однаковими були по 2-3 зразки операційного матеріалу від певного хворого, що підтверджувало об'єктивність результатів (табл. 1).

Проведений в ході роботи аналіз результатів дослідження різних мікробіологічних проб операційного матеріалу у хворих з первинним ТЕП колінного чи кульшового суглобів виявив їх подібність. Так, з наведеної таблиці видно, що 29,2-34,7 % окремих зразків були мікробіологічно позитивними. Мікрофлора в обох групах представлена *S. aureus* (44,6-54,2 %), *Streptococcus spp*. (7,7-5,1 %), *Corynebacteium spp*. (30,8-22,0 %), анаеробними неспороутворюючими мікроорганізмами (16,9-13,5 %) та грамнегативними мікроорганізмами (7,7-5,1 %).

Безумовно, ми далекі від надання виділеним нами мікроорганізмам етіологічної ролі в розвитку РА, але цілком імовірна їх питома вага в реактивації цього захворювання та поглибленні дегенеративних процесів в уражених тканинах.

Результати дослідження остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит, наведені в таблиці 2.

Результати дослідження остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на РА в співставленні з клінічною оцінкою результатів проведеного ортопедичного лікування наведені в таблиці 2. Так, у 3,5 % отримано відмінний, у 55,2 % – добрий, 39,6 % – задовільний і в 1,7 % – незадовіль-

Таблиця 1

Мікрофлора операційного матеріалу в зразках операційного матеріалу від хворих на РА з ТЕП великих суглобів

Види і кількість зразків	Розподіл кількості зразків за діагнозом		
	ТЕП колінного суглоба	ТЕП кульшового суглоба	Всього:
Загальна кількість зразків	190	147	337
З них з виділенням мікроорганізмів (n / %)	66 / 34,7	43 / 29,2	109
Всього виділених штамів	65	59	124
З них за видами мікроорганізмів (n / %)			
Стафілококи	29/44,6	32/54,2	61/49,2
Стрептококи	5/7,7	3/5,1	8/6,5
Corynebacterium spp.	20/30,8	13/22,0	33/26,6
Анаеробні неспороутворюючі	11/ 16,9	8/13,5	19/15,3
Грамнегативні мікроорганізм	5 / 7,7	3/ 5,1	8/ 6,5

Таблиця 2

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб	Місце взяття матеріалу	
	Дистальний відділ стегнової кістки	Проксимальний відділ велико-гомілкової кістки
Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см³ × 10^7	0,414±0,117 n=70	0,124±0,015 n=67
Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10^4	0,00153±0,00060 n=32	0,00185±0,00093 n=41
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	3,05±1,51 n=32	1,98±0,83 n=41

Таблиця 3

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від результатів хірургічного лікування

Показники остеогенної активності	Результат хірургічного лікування	Місце взяття матеріалу	
		Дистальний відділ стегнової кістки	Проксимальний відділ великогомілкової кістки
Загальна кіль-кість ядровмісних клітин в 1 см³ × 10^7	Відмінний	0,041±0,015 (n=2)	0,011±0,002 (n=2)
	Добрий	0,385±0,146 (n=40)	0,129±0,020 (n=38)
	Задовільний	0,479±0,209 (n=28)	0,127±0,025 (n=25)
	Незадовільний	0,024 (n=1)	0,0054 (n=1)
Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10^4	Відмінний	0 (n=1)	0 (n=1)
	Добрий	0,0033±0,0027 (n=22)	0,0031±0,0015* (n=24)
	Задовільний	0,0023±0,0011 (n=16)	0,00009±0,000006*(n=17)
	Незадовільний	Прорість (n=1)	0 (n=1)
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин к/мозку	Відмінний	0 (n=1)	0 (n=1)
	Добрий	4,62±2,67 (n=22)	3,59±1,36* (n=24)
	Задовільний	2,54±1,66 (n=16)	0,041±0,026* (n=17)
	Незадовільний	Прорість (n=1)	0 (n=1)

Примітка: * - відмінність є статистично значущою за p<0,05 між добрими і задовільними результатами

ний результати ендопротезування колінного суглоба хворих на РА.

Як видно з таблиці 2, спостерігається різниця окремих показників регенераторного потенціалу ССК кісткового мозку в дистальному відділі стегнової кістки. Щодо досліджуваних показників у проксимальному відділі великогомілкової кістки, то є суттєва різниця в їх параметрах, в залежності від результатів ендопротезування. Статистично достовірно у більш ніж 30 та 80 разів, відповідно, відрізняються кількість КУОф в одиниці об'єму та їх ефективність клонування серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку при доброму результаті ортопедичного лікування, порівняно із задовільним (табл. 3).

Як показали проведені дослідження, якщо середнє значення показника ефективності клонування ССК кісткового мозку дистального відділу стегнової кістки задовольняють 4,62±2,67, а проксимального відділу великогомілкової кістки – 3,59±1,36 на 10^5 ядровмісних клітин, то можна очікувати добрий та відмінний результати лікування по заміні ураженого суглоба на штучний.

Аналогічні дослідження проведені у хворих на РА з первинним ендопротезуванням кульшового суглоба. Вік обстежених хворих коливався від 18 до 77 років і в середньому складав 40,1±1,1. Дослідження остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, у хворих на РА наведені в таблиці 4.

У пацієнтів, обстежених за допомогою культурального методу, проведена клінічна оцінка результатів ендопротезування кульшового суглоба. Так, у 39,0 % хворих отримано відмінний, майже у 54,0 % – добрий, у 5,6 % – задовільний і в 1,4% – незадовільний результати.

Розподіл показників регенераторного потенціалу кісток кульшового суглобу, за результатами хірургічного лікування хворих на РА, представлено в таблиці 5.

Як показали проведені дослідження, є вірогідна різниця між параметрами ефективності клонування ССК кісткового мозку кульшової западини хворих на РА за відмінного та задовільного результатів, яка складає 2,5 рази.

В головці стегнової кістки також виявлена тенденція до погіршення результату ортопедичного лікування зі зменшенням кількості КУОф в одиниці об'єму. Різниця у параметрі цього показника при відмінному і задовільному результатах становить 75 разів. Такі ж

Таблиця 4

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит

Показники остеогенної активності	Місце взяття матеріалу		
	Кульшова западина	Головка стегнової кістки	Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки
Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см³ × 10^7	1,770±0,374 (n=59)	1,544±0,540 (n=78)	1,925±0,406 (n=96)
Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10^4	0,11479±0,03834 (n=35)	0,12329±0,06407 (n=43)	0,06264±0,01587 (n=58)
Ефективність клону-вання КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	11,53±4,43 (n=35)	11,04±4,90 (n=43)	8,03±2,89 (n=58)

Таблиця 5

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит, в залежності від результатів хірургічного лікування

Показники остеогенної активності	Результат хірургічного лікування	Місце взяття матеріалу		
		Кульшова западина	Головка стегнової кістки	Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки
Загальна кіль-кість ядро-вмісних клітин в 1 см³ × 10^7	Відмінний	1,169±0,217 n=26	4,369±1,023 n=54	6,443±1,009 n=47
	Добрий	2,397±0,687 n=28	1,762±0,735 n=56	3,125±0,614 n=69
	Задовільний	2,489±1,429 n=6	3,753±2,339 n=6	1,368±0,731 n=5
	Незадовільний	0	0,039 n=1	0,9 n=3
Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × × 10^4	Відмінний	0,1061±0,0371 n=21	0,3280±0,0984* n=45	0,9727±0,3092* n=40
	Добрий	0,1148±0,0570 n=18	0,0400±0,0159* n=38	0,3157±0,1352* n=53
	Задовільний	0,1694±0,1664 n=4	0,0044±0,0044* n=3	0,0203±0,0203* n=3
	Незадовільний	0	Проріст	Проріст
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровміс-них клітин кісткового мозку	Відмінний	10,36±3,00* n=21	8,80±2,05 n=45	10,37±2,20* n=40
	Добрий	13,59±8,17 n=18	12,42±5,81 n=38	5,26±1,12* n=53
	Задовільний	4,09±2,09* n=4	10,48±10,48 n=3	50,67±50,67 n=3
	Незадовільний	0	Проріст	Проріст

Примітка: * - відмінність є статистично значущою за p<0,05 між відмінними, добрими і задовільними результатами у групах спостережень

відмінності у величинах цього показника виявлені у міжвертлюговій ділянці стегнової кістки: чим вищий показник, тим кращий результат, але різниця складає понад 48 разів. Порівняння за показником ефективності клонування ССК кісткового мозку цієї локалізації можливе лише у групах хворих на РА з відмінним, де він становить 10,37±2,20 серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку, що у 2 рази вірогідно вище, ніж при доброму результаті ендопротезування. Невелика кількість спостережень та високий відсоток проростів в таких групах унеможливлює всебічне порівняння отриманих результатів.

За ефективності клонування КУОф кісткового мозку, яка дорівнює, або перевищує 10,36±3,00 у кульшовій западині та 5,26±1,12 серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку у міжвертлюговій ділянці ймовірними є добрі та відмінні результати ендопротезування хворих на РА.

Отже, ретроспективній аналіз і узагальнення результатів проведених досліджень з вивчення клоногенної активності строми кісткового мозку хворих на РА з ураженням колінного та кульшового суглобів та співставлення з клінічною оцінкою результатів ендопротезування дозволяють зробити висновки про залежність результатів ортопедичного лікування від кількості КУОф в одиниці об'єму спонгіози та ефективності їх клонування. Чим вищі показники регенераторного потенціалу ССК кісткового мозку, тим кращі результати хірургічного лікування по заміні уражених суглобів на штучні.

Таблиця 6

Розподіл хворих на РА за даними культурального та мікробіологічного досліджень колінного суглоба

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб	Результати клонування / мікробіологічних досліджень	
	Ріст + / мікробіологія –	Ріст + / мікробіологія +
Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см³ × 10^7	0,101± 0,019*	0,013± 0,001
Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10^4	0,00619±0,00345*	0,00026±0,00003
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	6,71± 2,89*	2,0± 0,18

Примітки: * – відмінність є статистично значущою за p<0,05 між групами спостережень; « + » – ріст колоній ССК кісткового мозку в чашках Петрі зафіксований, для мікробіологічних даних – ріст мікроорганізмів з ідентичного зразка спонгіози є; « – » – росту мікроорганізмів немає.

Таблиця 7

Розподіл хворих на ревматоїдний артрит, за даними культурального та мікробіологічного досліджень кульшового суглоба

Показники остеогенної активності ССК	Місце взяття матеріалу	Результати клонування / мікробіологічних досліджень	
		Ріст + / мікробіологія –	Ріст + / мікробіологія +
Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см³ × 10^7	Кульшова западина	1,9± 0,643 n=11	3,78±0,75 n=4
	Головка стегнової кістки	5,28± 2,43 n=13	0,71± 0,38 n=6
	Міжвертлюгова ділянка	1,97± 0,53 n=19	2,67± 0,95 n=8 2
Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10^4	Кульшова западина	0,16483±0,07804 n=11	0,05867±0,04334 n=4
	Головка стегнової кістки	0,3875± 0,1976 n=13	0,0107± 0,0038 n=6
	Міжвертлюгова ділянка	0,1060±0,0179 n=19	0,0729±0,0290 n=8
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	Кульшова западина	11,49± 3,40 n=11	2,23±1,79 n=4
	Головка стегнової кістки	16,39± 4,99 n=13	7,74± 5,12 n=6
	Міжвертлюгова ділянка	10,51± 3,67 n=19	3,70± 1,31 n=8

Примітки: «+» – ріст колоній ССК кісткового мозку в чашках Петрі зафіксований; для мікробіологічних даних – ріст мікроорганізмів з ідентичного зразка спонгіози є; « – » – росту мікроорганізмів немає.

Операційний матеріал хворих на РА за первинного ендопротезування колінного і кульшового суглобів досліджено в паралелях – бактеріологічно і культурально.

Співставлення у хворих на РА результатів клонування ССК кісткового мозку спонгіози кісток, що утворюють колінний суглоб, з даними бактеріологічних досліджень наводимо в таблиці 6.

Як видно з таблиці 6, у 1 групі зафіксовано ріст стовбурових стромальних клітин кісткового мозгу зі спонгіози кісток, що утворюють колінний суглоб, при відсутності росту мікроорганізмів, що ймовірно свідчить про наявність за даної патології сприятливих умов для реалізації свого остеогенного потенціалу ССК КМ.

У 2 групі ми спостерігали ситуацію, коли є і ріст колоній стромальних фібробластів кісткового мозку і бактеріологічно веріфікований ріст грампозитивних коків.

Результати вивчення залежності між остеогенною активністю ССК кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, і даними мікробіологічних досліджень операційного матеріалу хворих на РА, за кореляційним аналізом, свідчать про наявність сильної (майже функціональної) лінійної зворотної кореляції з коефіцієнтом r = — 0,98. Отже, чим вища контамінація мікроорганізмів, тим нижча остеогенна активність ССК КМ кісток, що утворюють колінний суглоб у хворих на РА.

Таким чином, більш високі параметри показників клоногенної активності остеогенних клітин попередників кісткового мозку, які відповідальні за процеси ремоделювання кісткової тканини, здатні, серед багатьох інших факторів, забезпечити оптимальну вторинну фіксацію компонентів ендопротезу і тим самим покращити результати хірургічного лікування.

Співставлення результатів клонування ССК кісткового мозку спонгіози кульшової западини хворих на РА з даними бактеріологічних досліджень наводимо в таблиці 7.

Аналіз отриманних даних виявив суттєву різницю у величинах остеогенної активності у кульшовій западині, головці та міжвертлюговій ділянці стегнової кістки за різних показників, а саме – відсутності чи наявності росту мікроорганізмів в операційному матеріалі.

Таким чином, виявлена контамінація мікроорганізмами спонгіози кісток, що утворюють кульшовий суглоб хворих на РА, вірогідно знижує показники активності КУОф кісткового мозку в середньому на 81,0 % у западині, на 53,0 % у голівці стегнової кістки та на 64,8 % у міжвертлюговій ділянці.

ВИСНОВКИ

Встановлено наявність взаємозв'язку між мікробним фактором та регенераторним потенціалом кісткової тканини в ідентичних біоптатах операційного матеріалу від хворих на РА при первинному ТЕП великих суглобів та визначено їх вплив на результати хірургічного лікування.

Визначено характер мікрофлори та виявлено високий ступінь контамінації мікроорганізмами кісткового операційного матеріалу за первиного ТЕП у хворих на РА мікробіологічно у 55,4 % та мікроскопічно – у 75,4 % випадків.

Результати виявленої залежності між остеогенною активністю ССК кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, і даними мікробіологічних досліджень операційного матеріалу хворих на РА, за кореляційним аналізом, свідчать про наявність сильної (майже функціональної) лінійної зворотної кореляції з коефіцієнтом r = — 0,98.

Наявність контамінації мікроорганізмами спонгіози кісток, що утворюють кульшовий суглоб хворих на РА, знижує показники активності КУОф кісткового мозку в середньому на 81,0 % у ділянці западини, на 53,0 % – у голівці стегнової кістки та на 64,8 % – у міжвертлюговій ділянці.

Чим вища контамінація мікроорганізмами, тим нижча остеогенна активність ССК КМ кісток, що утворюють колінний і кульшовий суглоби у хворих на РА.

Проведений комплексний аналіз з вивчення впливу мікробної контамінації тканин оперованих крупних суглобів на активність регенераторних процесів за ТЕП у хворих на РА встановив пригнічення остеогенного потенціалу в середньому на 30,4 % або майже в 2 рази, що розкриває один з механізмів виникнення імовірних ускладнень.

Неврахування отриманих даних може суттєво погіршувати результати хірургічного лікування і вимагає спрямованих заходів по їх профілактиці.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 17.11.2019
Після доопрацювання / Revised: 12.12.2019
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Liutko O.B., Gerasimenko A.S. [The role of microbial factor in the prediction of the results of orthopedic treatment of patients with rheumatoid arthritis with primary total endoprosthesis] // Bulletin of orthopedics, traumatology and prosthetics. 2015; 2 (85): 34-9. [in Ukrainian]. Mode access: http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=104539
2. Willis-Owen C.A., Konyves A., Martin D.K. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases // J. Bone Joint Surg. Br. 2010; 92 (8):1128-33. https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B8.24333
3. Schweizer M., Perencevich E.,McDanel J., et all. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and metaanalysis // BMJ. 2013; 346: f2743. https://doi.org/10.1136/bmj.f2743.
4. Bidnenko S.I., Liutko O.B., Gerasimenko S.I. [Microbiological aspects of the development of rheumatoid arthritis] // Ukrainian Rheumatological Journal. 2007; 4 (30): 59-63. [in Ukrainian]. URL: http://www.rheumatology.kiev.ua/pdf/30/480.pdf
5. Dusad A., Pedro S., Mikuls T.R., Hartman C.W., Garvin K.L., O'Dell J.R., Michaud K. Impact of Total Knee Arthroplasty as Assessed Using Patient-Reported Pain and Health-Related Quality of Life Indices: Rheumatoid Arthritis Versus Osteoarthritis // Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (9): 2503-11. https://doi.org/10.1002/art.39221
6. Astakhova V.S. Osteogenic cells – the precursors of human bone marrow. – Kiev: Fenix, 2000. 176 c.
7. Maslyanko R.P., Lavrov P.Yu. Microflora of body biotopes in the system of immune homeostasis // Scientific Bulletin of Lviv National University of Veterinary Medicine. S.Z. Gzycki. Part 1. 2013; 15 (3): 222-8. [in Ukrainian]. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/issue/view/31/31
8. Gerasimenko S.I., Liutko O.B., Guzhevsky I.V., Gerasimenko AS Contamination of bone tissue and the risk of septic complications in knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis // Collection of scientific papers on materials of the All-Ukrainian Scientific-Practical Conference «Modern Research in Orthopedics and Traumatology». KharkivХарків. 14-15.04.2016. P. 120. [in Ukrainian].
9. Grigorovsky V.V., Liutko O.B., Panchenko L.M., Gerasimenko A.S. Correlation dependences of histomorphometric indices of head spongiosis and distal femur epiphysis, some clinical and laboratory data in patients with rheumatoid arthritis // Proceedings of the 17th Congress of Orthopedists – Traumatologists of Ukraine. 2016. P. 223-5. [in Ukrainian]. Mode access: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_

S 2 1 P 0 3 = F I L A = & 2 _ S 2 1 S T R = j n a m - nu_2016_22_3-4_21
10. Boric K.J., Lau E., Kurtz S., et all. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients // J. Bone Joint Surg. Am. 2012; 94 (9): 794-800. https://doi.org/10.2106 / JBJS.K.00072
11. Schrama J.C., Espehang B., Hallan G., Engesaeter L.B., Furnes O., Havelin L.I., Fevang B.T. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register / J.C. Schrama // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010; 62 (4): 473-9. https://doi.org/10.1002 / acr.20036
12. Cordtz R.L., Zobbe K., Højgaard P., Kristensen L.E., Overgaard S., Odgaard A., Lindegaard H., Dreyer L. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers / R.L. Cordtz // Ann Rheum Dis. 2018; 77 (2): 281-8. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212339

INFLUENCE OF MICROBIAL CONTAMINATION OF BONE TISSUE ON ITS REGENERATOR POTENTIAL IN TOTAL ARTROPLASTY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O Liutko, L Panchenko, S Gerasimenko, M Polulyakh, A Babko, S Gerasimenko, E Avtomeenko

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Relevance. Total arthroplasty of large joints in patients with RA in some cases lead to the development of infectious postoperative complications. Treatment of patients with systemic inflammatory pathology of the connective tissue - the process is long and has certain features. Among others, we were interested in the persistence of an autoimmune inflammatory process and associated pathologies, including osteopenia or osteoporosis. Therefore, research into the effects of microbial contamination on bone repair processes is relevant.

Objective. To identify correlation relationships between bone regenerative potential and microbial factor in identical biopsies of surgical material from RA patients with primary total endoprosthesis (PTE) and to determine their effect on surgical results

Materials and methods. The data of microbiological researches of operative material after 151 surgical interventions from 118 patients with RA about PTE of joints (337 samples), executed according to the operating methods, are analyzed. 280 bone marrow specimens were examined and 400 cultures of bone marrow stromal fibroblasts were grown from these patients.

Results. Microorganisms in the culture from surgical material were isolated in 55.4% of RA patients with knee and hip joints PTE. The nature of the microflora was determined: these are staphylococci, streptococci, Corynebacterium spp., Anaerobic non-spore-forming, gram-negative microorganisms. There is a strong (almost functional) linear inverse correlation (coefficient r = ─ 0.98) between osteogenic activity of bone marrow stromal bone marrow cells and data from microbiological studies of surgical material in patients with RA. Contamination of bone spongiosis by microorganisms is likely to reduce the activity of colony-forming units of bone marrow fibroblasts by an average of 81.0% in the depression, by 53.0% in the femoral head and by 64.8% in the intervertebral area. Microbial contamination inhibits osteogenic potential by an average of 30.4%, or almost 2 times, revealing one of the mechanisms of occurrence of probable complications and directing measures for their prevention (changes in postoperative antibiotic therapy).

Conclusion. The higher the contamination with microorganisms, the lower the osteogenic activity of bone marrow stromal cells of bones forming the knee and hip joints in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, endoprosthesis, bone marrow stromal cells, bone tissue regenerative potential, microbial factor, prognosis

ВЛИЯНИЕ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ЕЕ РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Лютко О.Б., Панченко Л.М., Герасименко С.И., Полулях М.В., Бабко А.Н., Герасименко А.С., Автомеєнко Е.Н.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

Актуальность. Оперативные вмешательства по поводу ТЭП крупных суставов у больных РА в части случаев приводят к развитию инфекционных послеоперационных осложнений. Лечение больных с системной воспалительной патологией соединительной ткани - процесс длительный и имеет определенные особенности. Среди других нас заинтересовали наличие персистирующего аутоиммунного воспалительного процесса и сопутствующих патологий, среди которых остеопения или остеопороз. Поэтому актуальными являются исследования влияния микробной контаминации на процессы реновации кости.

Цель: выявление корреляционных связей между регенераторным потенциалом костной ткани и микробным фактором в идентичных биоптатах операционного материала от больных РА при первичном тотальном эндопротезировании (ТЭП) и определение их влияния на результаты хирургического лечения.

Материалы и методы. Проанализированы данные микробиологических исследований операционного материала после 151 оперативного вмешательства от 118 больных РА по поводу ТЭП суставов (337 образцов), выполненных согласно действующих методик. Исследовано 280 образцов костного мозга и выращено 400 культур стромальных фибробластов костного мозга от указанных больных.

Результаты. Микроорганизмы в культуре с операционного материала были выделены у 55,4% больных РА с ТЭП коленного и тазобедренного суставов. Определен характер микрофлоры: это стафилококки, стрептококки, Corynebacterium spp., анаэробные неспорообразующие, грамотрицательные микроорганизмы. Существует сильная (почти функциональная) линейная обратная корреляция (коэффициент r = ─ 0,98) между остеогенной активности стволовых стромальных клеток костного мозга (ССК КМ) костей, образующих коленный сустав и данными микробиологических исследований операционного материала больных РА. Обнаруженная контаминация микроорганизмами спонгиозы костей достоверно снижает показатели активности колониеобразующих единиц фибробластов костного мозга в среднем на 81,0% во впадине, на 53,0% в головке бедренной кости и на 64,8% в межвертельном участке. Микробная контаминация подавляет остеогенный потенциал в среднем на 30,4%, или почти в 2 раза, что раскрывает один из механизмов возникновения возможных осложнений и направляет меры по их профилактике (изменений послеоперационной антибиотикотерапии).

Выводы. Чем выше контаминация микроорганизмами, тем ниже остеогенная активность ССК КМ костей, образующих коленный и тазобедренный суставы у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндопротезирование, стволовые стромальные клетки костного мозга, регенераторный потенциал костной ткани, микробный фактор, прогнозирование

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.06
УДК: 616.316-073:57.088.6

AUTOLOGOUS BLOOD COMPONENTS AND THEIR PERFORMANCE IN SCAFFOLDES MADE BY ORIGINAL TECHNOLOGY

[1] ***Chumachenko O.V.*** (https://orcid.org/0000-0003-0722-5424)
[1] ***Topchii D.V.*** (https://orcid.org/0000-0002-3305-3075)
[2] ***Gromovy Y.S.*** (https://orcid.org/0000-0003-2539-6657)
[2] ***Plyatsko S.V.*** (https://orcid.org/0000-0002-5527-563X)

[1] *Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*
[2] *Lashkaryov's Institute of semiconductor physics, Kyiv, Ukraine*
docchu@ukr.net
tpch03@gmail.com

Relevance. It is believed that when scaffolds fill in bone defects after removal of jaw cysts or revision of inflammatory foci, a new bone grows from the periphery to the center, replacing the graft and at the same time changing its properties. Delivery of all materials necessary to start the reparative process begins with the contact area of the bone bed and scaffold. The properties of the material for making the scaffold and its hydrophilicity determine its ability to incorporate chemical and cellular material from surrounding tissues.

Scaffold properties can be programmed. The properties of the fluid conductor from the wall of the bone defect to the implanted material are also important. The use of autologous blood components for this role becomes attractive.

Objective: to study the composition of autologous blood components prepared using simplified technology, and their interaction with scaffolds of the original design in the treatment of patients with destructive periodontitis and jaw cysts.

Materials and methods. Microscopic examination of the components of autologous blood and their ability to penetrate into the scaffold during surgical preparation.

Results. Microscopic examination of autologous blood after centrifugation showed a platelet count in plasma similar to the norm, increased in the liquid from the gel, as well as their presence in the gel itself and in the gel membrane. A small increase in the number of leukocytes compared to the norm is determined in the liquid obtained from the gel. In the remaining blood components, the number of leukocytes in our micropreparations is not determined. The proposed original scaffold with initial cell sizes of 10 μm during immersion in the liquid components of autologous blood showed great absorption potential against the background of the possibility of increasing its porosity.

Conclusions. The proposed simple technique for obtaining the components of autologous blood allows you to create such an environment on the border of the «bone bed-scaffold», where platelets, white blood cells and biochemical blood components are concentrated in the required quantity. On the other hand, the proposed original design of the scaffold allows, in the process of filling it with a mixture of the liquid components of autologous blood, an increase in cell sizes, which leads to an increase in the absorption volume and contact area. Both of these circumstances make it possible to achieve the necessary incorporation of biological material already before scaffold is introduced into bone defects.

Key words: reparative bone regeneration, scaffold, blood components.

Relevance. One of the most important problems of modern reconstructive surgery of the maxillofacial region is the restoration of bone tissue. At the same time, preference is given to one-stage, highly effective, low-cost, safe methods, allowing to achieve the fastest anatomical and functional and social rehabilitation [10].

Reparative bone tissue regeneration is an incredibly complex and multi-component process. The role of surgery in this case is to create the most favorable conditions for the body to implement its regenerative program at each stage. The reparative regeneration of each type of tissue has unique features, but it always starts from the following processes: destruction of damaged cells and structures, including introduced ones, and proliferation of viable cells in the area of the defect.

If at the first stage blood and lymph leak from damaged vessels, then a fibrin-blood clot becomes a naturally necessary substrate for proliferation and differentiation of cellular material with the subsequent formation of new bone tissue. The shape and localization of the bone regenerate corresponds to the shape and localization of the fibrin-blood clot. During the first 12 to 24 hours, blood flows from damaged vessels and the bone defect is filled with blood.

After a while, a blood clot forms, which consists mainly of platelets and fibrin fibers, which form a kind of network. Subsequently, this network is a biological matrix for the migration and proliferation of osteogenic cells. During the first hour after the formation of a blood clot, its retraction sets in, the clot contracts. Platelet compression occurs. They are activated and burst. Platelet activation is their degranulation. A-granules carrying growth factors are released from the protoplasm of platelets.

Vascular-platelet hemostasis, capable of independently stopping bleeding from microcirculatory vessels with low blood pressure and including the following main successive phenomena: reflex spasm of the vessel, platelet adhesion to exposed collagen of the vascular wall, their aggregation (gluing). Platelet aggregation is accompanied by the destruction of their membranes and the release of new factors that continue the process of thrombosis and trigger the mechanisms of inflammation and proliferation.

Next, there is a migration and proliferation of mesenchymal cells into the fibrin matrix from the side of intact tissues with the formation of blood vessels and the differentiation of cells in the direction of bone dipheron. Cell adhesion occurs on fibrin jumpers with a longitudinal orientation parallel to fibrin fibers. With hypoxia (with a limited number of capillaries), anaerobic glycolytic metabolism prevails, which is characteristic for connective tissue with a low decay energy. Finally, with euxia (i.e., good capillary supply), oxybiosis, which provides bone formation, dominates.

After a while, a blood clot forms, which consists mainly of platelets and fibrin fibers, which form a kind of network. Subsequently, this network is a biological matrix for the migration and proliferation of osteogenic cells. During the first hour after the formation of a blood clot, its retraction sets in, the clot contracts. Platelet compression occurs. They are activated and burst. Platelet activation is their degranulation. A-granules carrying growth factors are released from the protoplasm of platelets.

Vascular-platelet hemostasis, capable of independently stopping bleeding from microcirculatory vessels with low blood pressure and including the following main successive phenomena: reflex spasm of the vessel, platelet adhesion to exposed collagen of the vascular wall, their aggregation (gluing). Platelet aggregation is accompanied by the destruction of their membranes and the release of new factors that continue the process of thrombosis and trigger the mechanisms of inflammation and proliferation.

Next, there is a migration and proliferation of mesenchymal cells into the fibrin matrix from the side of intact tissues with the formation of blood vessels and the differentiation of cells in the direction of bone dipheron. Cell adhesion occurs on fibrin jumpers with a longitudinal orientation parallel to fibrin fibers. With hypoxia (with a limited number of capillaries), anaerobic glycolytic metabolism prevails, which is characteristic for connective tissue with a low decay energy. Finally, with euxia (i.e., good capillary supply), oxybiosis, which provides bone formation, dominates.

Platelet products are of great interest in tissue engineering. This is due to the high content of a complex of biologically active substances in them that can cause a number of cellular processes, as well as with pro-angiogenic potential. Materials based on blood components have high biological activity, which ultimately determines the regenerative potential of scaffolds when implanted into damaged tissues.

Thus, blood components, in particular blood plasma, platelet-rich blood plasma, individual proteins, platelets, platelet lysate, and growth factors are promising and sought-after materials in tissue engineering [3,11,13,14,15,16].

There are proteins in the blood plasma that can form nanofibrous polymers and have active centers of interaction with the integrins of the cells, which remain available after polymerization. Blood plasma and platelet-rich plasma contain many nutrients and growth factors, the presence of which can determine the normal functioning of cells in the structure of the scaffold. The use of blood plasma, rather than pure fibrinogen, as a material for fibrin scaffolds, to a certain extent, can improve its mechanical properties due to its natural components.

When using platelet-rich plasma, it must be taken into account that all cell elements are degranulated within the first 3-5 days, and the natural initial activity of the cells runs out within 10 days. Not only platelet-rich plasma can be prepared from autologous blood and used as a valuable additions to bone materials, but also to prepare gels of various densities and membranes. Gels and membranes can give additional properties to both the bone materials used in this area and to stabilize the initially loose plastic material. They can also serve as a rapidly resorbable biological barrier.

True, membranes themselves, made of platelet-rich plasma, do not represent a barrier that can withstand the germination of the epithelium, but can be used as insulating membranes.

PRF represents a new step in the therapeutic concept of platelet gel [7]. Unlike other platelet concentrates, the manufacture of this material does not require any gelling agent, which gives it superiority over PRP. In PRF, platelets and released cytokines accumulate. The harmony between cytokines and their supporting fibrin matrix is much more unique than any other constant.

Fibrin gel can be used to accelerate wound healing, bone tissue regeneration, graft stabilization, wound sealing and effective hemostasis. Since the fibrin matrix is better organized, it is able to more efficiently direct stem cell migration [8, 9].

During the production of PRF, in addition to platelets, other cellular elements, such as white blood cells, are activated. White blood cells have a great influence on the biological nature and properties of platelet concentrates, not only because of their immune and antibacterial potential, but also because these cells play a decisive role in wound healing [10]. They are capable of releasing three pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, and TNFα), an anti-inflammatory cytokine (IL-4), and an angiogenesis promoter (VEGF), and therefore perform important functions such as anti-infective effect, immune regulation and the ability to secrete cytokines.

The presence of leukocytes in moderation in platelet concentrates are important participants in the healing process. PRF is also able to regulate inflammation and stimulate the immune process, since the fibrin network stimulates the migration of neutrophils, modulates phagocytosis and promotes enzymatic degradation of immune cells. An important role in the mechanism of bone tissue regeneration belongs to monocytes and lymphocytes, the change in the number, ratio and functional state of which leads to a change in systemic and local inducers and modulators of bone formation, including the production of interleukins.

In the mechanism of bone resorption, macrophage activation is of great importance with increased production of IL # 1 and TNF, which activate osteoclasts and initiate an inflammatory reaction, resulting in bone destruction. This suggests that the resorption and regeneration of bone tissue have similar mechanisms of immune regulation [1].

The vast majority of autologous blood preparation methods described today (enriched plasma, platelet concentrates, fibrin gels, etc.) reflect the development and marketing of many commercial procedures that are designed to concentrate platelets and suspend them in plasma or fibrin structures of different densities. All these methods are generally grouped under the general term «platelet-rich plasma.»

All procedures for preparing preparations from autologous blood involve the collection of various volumes of venous blood, the use of various centrifugation techniques, the addition of different reagents and fragmentation of the finished product with its mechanical or other processing. The exact composition of the final material and, therefore, its potential effectiveness, can vary widely. For example, some PRP products contain white blood cells, while others do not. In some methods, exogenous thrombin or calcium chloride is added to activate platelets or to initiate a coagulation cascade. Finally, differences in the initial volume of whole blood used, as well as in the efficiency of platelet recovery, vary markedly among PRP methods, which leads to a significant (3-27 times) increase in the concentration and availability of growth factors. All PRP products are not the same and their application does not have universal indications. The success or failure of each specific PRP product or product associated with PRP is associated with specific local situations. Most authors consider it necessary to obtain a large concentration of platelets in a small plasma volume [4, 5, 6, 10, 12, 16]. We doubt this view.

Purpose of the study. The aim of our study was to study the composition of the components of autologous blood after centrifugation (plasma, liquid from the gel, gel and the membrane from the gel) and the possibility of their use in scaffold technology in the restoration of bone tissue after removal of benign neoplasms of the jaw. Attention was focused on the determination of platelets and leukocytes - the main cellular participants in the initial stage of reparative osteogenesis. The main criteria in this case were: technological simplicity of preparing blood components, non-use of chemical reagents, low cost of the procedure and the possibility of quickly filling scaffolds and the recipient bed with the components of the autoblood.

MATERIALS AND METHODS

1. We used the original material for scaffold, consisting of calcium phosphates (from tricalcium phosphates in pure form to hydroxyappatite in pure form) of biological and synthetic origin and their mixtures in different molar compositions, as well as solid solutions of tricalcium phosphate-hydroxyappatite. Scaffolds are made using the high-temperature (T ~ 2300 K) photon and laser-stimulated nanocomposite crystallization process from the stoichiometric composition of calcium phosphates to a predetermined one.

In a crystalline nanocomposite solid solution of tricalcium phosphate-hydroxyappatite with a microporous structure was about 10 μm, while contacting with the liquid, component resorption with different kinetics can occur, which is accompanied by the growth of micropores to 20-30 or more microns. This leads to an increase in the contact area of the nanocomposite with the liquid, as a result of which the concentration of resorbed elements in the liquid (in our case, in the blood plasma, where 3.5 μm platelets and lymphocytes from 4.5-6 μm to 20 μm were), can also increase.

2. Blood sampling was carried out from the ulnar vein in a volume of 10 ml and without any additives it was centrifuged for 12 minutes at 3000 rpm. The components for microscopic examination were separated into plasma, liquid from the gel by mechanical compression, an impression of the gel on a glass slide and a membrane.

3. Microscopic evaluation of blood components was carried out on a Konus Biorex 3 40-1000 microscope. The materials were applied to a glass slide, fixed with a Main-Grunwald solution and stained with a Romanovsky solution.

4. Platelet counts in the resulting fluids were performed on an Advia 60 analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics Inc. USA The number of leukocytes was assessed as “not detected”, “insignificant” and “sufficient”, while focusing on the normal blood picture.

RESULTS AND DISCUSSION

The count of platelets in the plasma when counting on the analyzer was from 197 · 109, and in the liquid after isolation from the gel it was up to 458 · 109 μl (which is more than the physiological norm), while about 50 · 109 μl of erythrocytes remained in the erythrocyte mass.

During microscopic examination of blood plasma (the first series of glasses) after centrifugation (Fig. 1, 2), platelets occupied the entire viewing field with single copies or small groups. Attempts to detect white blood cells were practically unsuccessful.

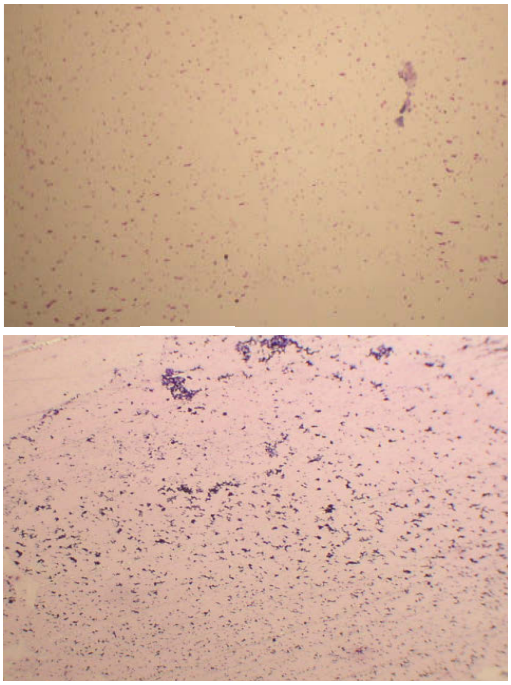


Fig. 1, 2. 100x. A significant number of platelets, other cellular material was not detected

Under microscopy of the second series of glasses (liquid from the gel), the platelet count was significantly larger (Fig. 3) and they were located mainly in groups of different sizes. In the same series, a sufficient number of different forms of white blood cells were revealed (Fig. 4, 5)

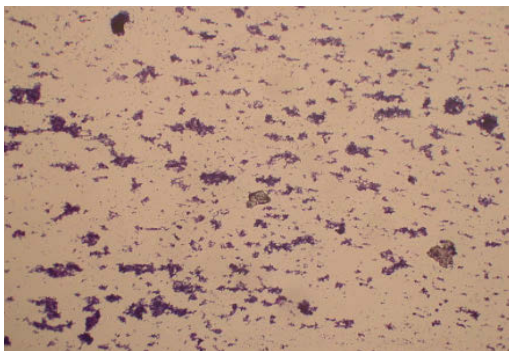


Fig. 3.100x. Singl and platelet groups in liquid from the gel

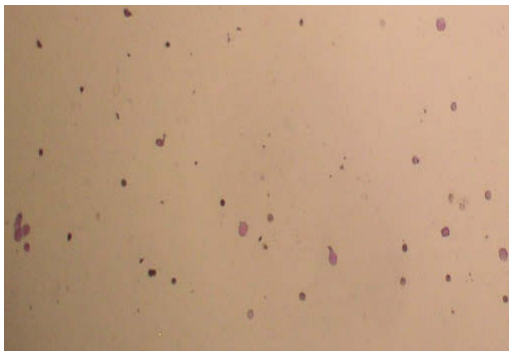


Fig. 4.100x. A sufficiently large number of white blood cellsin liquid from the gel.

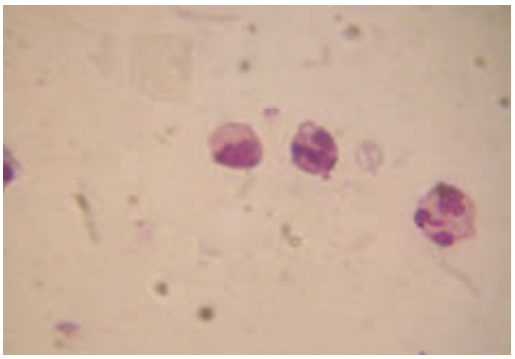


Fig. 5. 1000x. Several white blood cells from previous photo

Microscopic examination of a glass smeared with a thin layer of gel (Fig. 6, 7), it was possible to determine the longitudinally located fibrils of the gel and single and platelets going in this direction and collected in small groups; practically no leukocytes were found in the preparations.

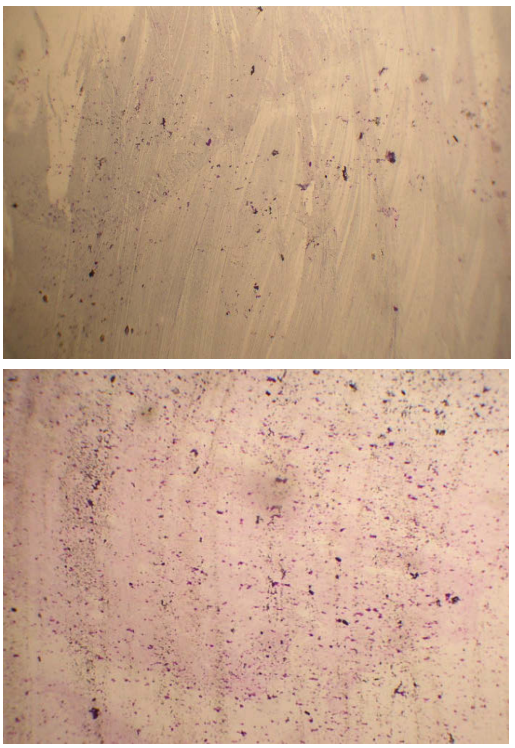


Fig. 6, 7. 100x. Parallel-directed fibrils (resembling carpal smears) are clearly defined, and single or small platelet groups following in their direction are not detected; no cellular material was detected

Microscopy of the fourth series of glasses – gel membranes obtained by finger compression to obtain a dense translucent plate – showed their inhomogeneous density and degree of saturation with stop solution and dye. Nevertheless, single and platelet-forming groups were randomly located in them. No other cellular material was detected (Fig. 8, 9).

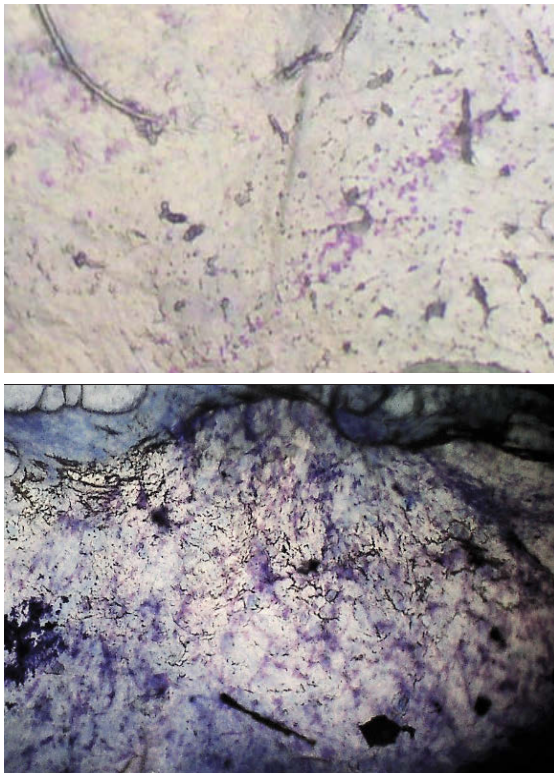


Fig. 8, 9. 100x. Against the background of a translucent membrane preparation, randomly dispersed platelets are determined. There is no other cellular material

Thus, the dynamics of the number of cellular components of the blood after centrifugation and separation into individual components (Fig. 10) has led to the fact that platelets are present in all four series of drugs, but their greatest number (above the physiological norm) is concentrated in the liquid from the gel. As for the leukocyte material, its obvious increase (compared with the physiological norm) is observed in the liquid from the gel. Attempts to detect any forms of white blood cells in plasma, gel typos, and gel membranes were unsuccessful.

The assessment of the possibility of saturating scaffolds with blood components took about 15-20 minutes (this was the time provided for by the protocols of most of our surgical interventions). In this study, 2 types of scaffolds of the original preparation were used: denser with extremely small cells and scaffolds with a microporous structure of about 10 μm (Fig. 11, 12, 13).

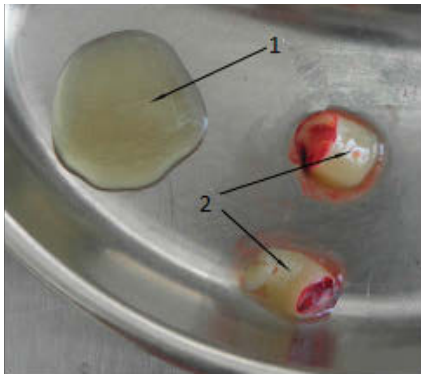


Fig. 11. Plasma (1) and gel (2) after centrifugation

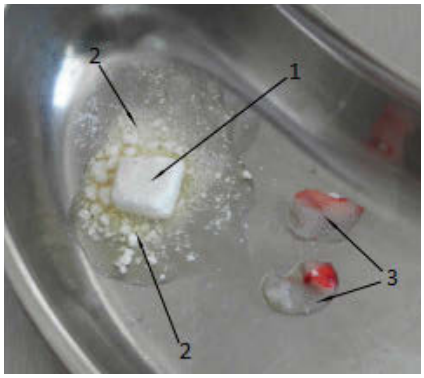


Fig. 12. Small cell scaffold (1) and large cell scaffold (2) in a mixture of plasma and liquid from a gel. Membranes 3 after gel compression.

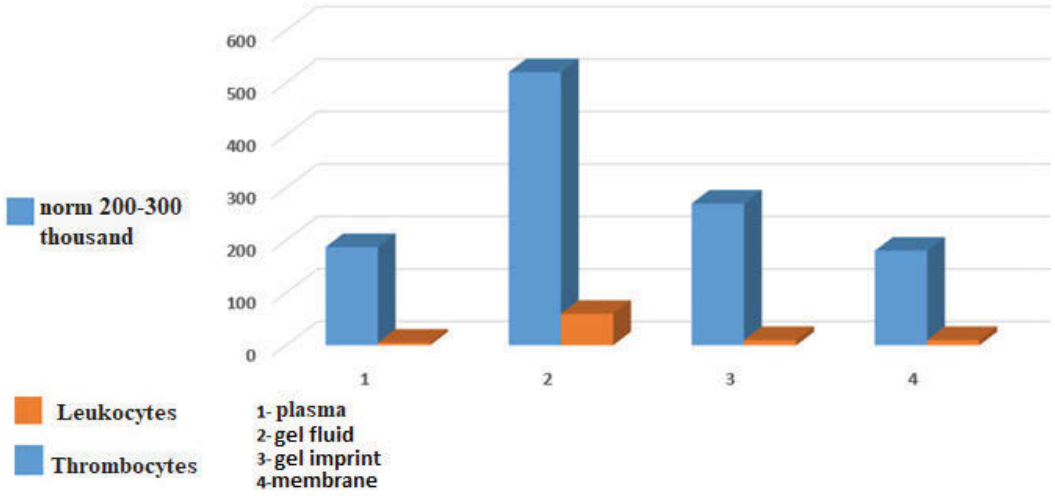


Fig. 10. Plot distribution of platelets and leukocyte group in the preparations after microscopy

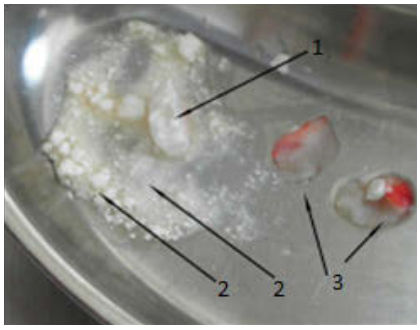


Fig. 13. Gel (2) with large cells absorbs the liquid part of the blood, unlike gel (1) with small cells. Membranes (3) after gel compression.

After blood sampling in patients, plasma (1) was extracted from the tube and the gel (2) was separated from the blood clot with scissors. Subsequently, liquid was released from it and mixed with plasma. It was in this mixture that a very dense scaffold (1) was immersed in Fig. 12 and around it a scaffold with greater porosity (2). Both materials were mixed with the liquid for 15 - 20 minutes, the membranes after squeezing the gel (3) were in the form of thin translucent plates. After mixing (Fig. 13), the hard scaffold did not absorb the liquid part of the blood (1), and the scaffold with large cells (2) was saturated with a mixture of plasma and liquid from the gel and became smaller. The gel membranes (3) remained unchanged.

In more detail, the saturation test of a scaffold with large cells is as follows (Fig. 14).

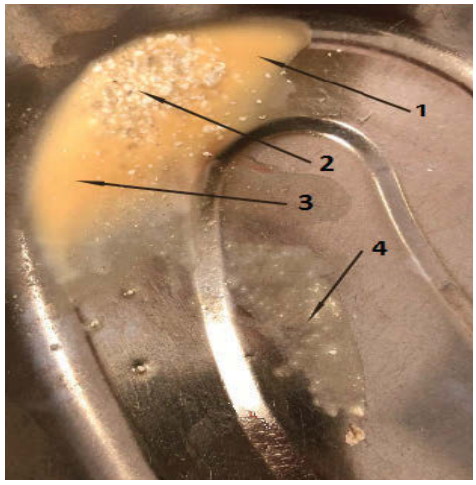


Fig. 14. Large cell scaffold (1, 3) in small fractions andin larger fractions (2). Small cell scaffolds (4) do not absorb liquid even after grinding

The scaffold (1, 3) after 15 minutes of contact with the mixture of plasma and liquid from the gel becomes soft and can be turned into an almost liquid state (in the form of milk), which can be used to fill the gaps between the incongruent surfaces of the recipient bed (wall of the bone defect, tooth root, etc.) and made large fragments of the implanted material.

Larger scaffolds (2) adsorb liquid material well – they become colored similarly to plasma and gel liquid. An attempt to saturate a scaffold with a weakly squeezed gel, even if there is a small amount of liquid in it (4), is unsuccessful – gel fibers prevent the penetration of the material into the pores of the scaffold.

Thus, a test for the possibility of penetration of autologous components after centrifugation showed that the liquid from the gel and blood plasma are (and their mixture especially!) The ideal material for placement in a scaffold with 10 μm pores. It should be remembered that the cells of our original scaffold immediately after that increase to larger sizes – 30-40 or more microns.

Together with the non-cellular composition of the liquid material (proteins, fats, carbohydrates, minerals, signaling molecules, etc.), the first cell delegation (platelets and leukocytes) easily gets into scaffolds – this is important at the first early stage of reparative osteogenesis. Gel from autologous blood, liquid or with a slight squeeze, can, in our opinion, be used for more specific indications – parietal hemostasis, retention of the material, etc. The widespread use of membranes after more severe mechanical processing of the gel has very limited (protective, mechanical, hemostatic) application, in addition, the body must spend time and resources on its disposal and replacement.

CONCLUSIONS

Our morphological studies suggest that a simple, effective and cheap way to obtain autologous blood components has real clinical potential when used in maxillofacial surgery and dentistry. All the materials obtained have different purposes. The mixture of plasma and liquid from fibrin gel contains a natural or a slightly increased number of white blood cells and platelets. This mixture effectively penetrates the scaffold developed by us with variable cell geometry, which ensures the platelet and leukocyte culture before the material is introduced into bone defects. A mixture of plasma and liquid from a gel with small fragments of a scaffold fills the contact space between the incongruent surfaces of the recipient bed and large fragments of the scaffold. A fibrin gel with various degrees of fluid loss is useful for hemostasis on the wound surfaces of the recipient bed and for holding volumes of the scaffold in different geometric shapes. We consider this direction promising and will continue to work.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 03.02.2020
Після доопрацювання / Revised: 13.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Berdyugina O.V. [Bone tissue resorption and regeneration are two sides of the same process: general immunological mechanisms] // Medical immunology.

2006, 8 (2-3): 387-8. [in Russian]. DOI: https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-2-3-387-393
2. Yegorikhina M.N. Use of blood components in fabric engineering // Siberian Medical Review. 2018. (3): 14-23. [in Russian]. DOI: https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-14-23
3. Kazakova V.S., Zhilyakova Ye.T., Novikov O.O. Prospects for the use of growth factors in restoration of bone tissue. Review of literature // Scientific result. 2015. 1 (3): 2015. [in Russian]. DOI: http://rrmedicine.ru/journal/article/486/
4. Kalashnikov A.V., Zubenko A.G., Rudenko I.A., Renev K.V., Rudenko R.I. First clinical experience of application of fibrin gel enriched by plate // Trauma. 2011. 12 (3). [in Russian]. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/23310
5. Mrtirosyan R.V. Recovery of postoperative bone defects in the jaws of osteomaterial combinations, platelet-rich plasma and the complex homeopathic preparation «Traumel' S» / Avtoreferat diss. kand. med. nauk. Moskva, 2013; 123 p. [in Russian]. URL: http://medical-diss.com/medicina/vosstanovlenie-posleoperatsionnyh-kostnyh-defektov-chelyustey-kombinatsiey-osteomaterialov-bogatoy-torombotsitami-plazmoy
6. Azzaldeen Abdulgani, Mai Abdulgani and Muhamad Abu-Hussein. Platelet-rich fibrin (PRF) in dentistry // International Journal of Applied Dental Sciences 2019; 5 (4): 01-08. URL: http://www.oraljournal.com/pdf/2019/vol5issue4/PartA/5-3-30-853.pdf
7. Balaram Naik, Karunakar P, Jayadev M. and Marshal V Rahul. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review // J Conserv Dent. 2013. 16 (4): 284-93. DOI: https://dx.doi.org/10.4103%2F0972-0707.114344
8. Barros Mourão C.F., Gutemberg Gomes Alves. Answer controversies about hemostatic properties of platelet-rich fibrin // Oral and Maxillofacial Surgery. 2019. 23 (121): article 670. URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s10006-018-0739-1
9. Barros Mourão C.F, Calasans-Maia M.D, de Mello Machado R.C, de Brito Resende R.F, Alves G.G . The use of platelet-rich fibrin as a hemostatic material in oral soft tissues // Oral and Maxillofac Surg. 2019. 23 (119): article 707. URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s10006-018-0738-2
10. Beatriz Mancebo Vieira Pedro. The Effect of Platelet Rich Fibrin in Oral Surgery: A Literature Review / Dissertação Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Lisboa, 2017/51 p. DOI: 10.13140/RG.2.2.22702.20803
11. Gaurav Vidhale, Deepali Jain, Sourabh Jain, Alkesh Vijayrao Godhane, Ganesh R. Pawar. Management of Radicular Cyst Using Platelet-Rich Fibrin & Iliac Bone Graft - A Case Report // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015. 9 (6): ZD 34-6. DOI: https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13368.6136
12. Hartshorne Johan and Gluckman Howard. A comprehensive clinical review of Platelet Rich Fibrin (PRF) and its role in promoting tissue healing and regeneration in dentistry. Part II: Preparation, optimization, handling and application, benefits and limitations of PRF // International Dentistry – African Edition. 2016. 6 (5): 34-48. URL: http://www.moderndentistrymedia.com/oct_nov2016/hartshorne_part2.pdf
13. Reham Lotfy Aggour and Hend M. Gharib Abd El-Hady. Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Intrabony Periodontal Defects in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Study // Journal of the International Academy of Periodontology. 2017. 19 (1): 28-34. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31473710
14. Shrivastava Deepti, Srivastava Kumar Chandan. Modified Coronally Advanced Flap with Platelet Rich Fibrin as a Scaffold for Periodontal Regeneration in Gingival Recession: A Case Report // Journal of Research in Medical and Dental Science. 2019. 7 (Issue 5): 25-8. URL: https://www.jrmds.in/articles/modified-coronally-advanced-flap-with-platelet-rich-fibrin-as-a-scaffold-for-periodontal-regeneration-in-gingival-recession-a-case-44284.html
15. Tanasković Nenad. Use of Platelet-rich fibrin in maxillofacial surgery / Contemporary Materials, VII−1. 2016. P. 45-50. URL: http://doisrpska.nub.rs/index.php/conterporarymaterials3-1/article/view/4208
16. Verma Arun, Srivastava Sanjeev, Khurshid Saif, Parveen Farah, Pandey Piyush. Platelet latelet rich fibrin: A promising innovation in regenerative therapy // J of Evolution of Med and Dent Sci. 2015. 4: 12-56. DOI: 10.14260 / jemds / 2015/840

КОМПОНЕНТИ АУТОЛОГІЧНОЇ КРОВІ ТА ЇХ ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРИ ВИКОРИСТАННІ СКАФФОЛДІВ ОРИГІНАЛЬНОЇ КОНСТРУКЦІЇ

[1]Чумаченко О.В., [1]Топчій Д.В., [2]Громовий Ю.С., [2]Пляцко С.В.

[1] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
[2] Інститут фізики напівпровідників ім. В.Е. Лашкарьова, Київ, Україна

Актуальність. Вважається, що після заповнення скаффолдами кісткових дефектів після видалення кіст щелеп або ревізії вогнищ запалення, нова кістка росте від периферії до центру, заміщаючи трансплантат і в той же час змінюючи його властивості. Доставка всіх матеріалів, необхідних для початку репаративного процесу, починається з області контакту кісткового ложа і скаффолда. Властивості матеріалу для виготовлення скаффолда і його гідрофільність визначають його здатність включати хімічний і клітинний матеріал з навколишніх тканин. Властивості скаффолдів можуть бути запрограмовані. Властивості провідної рідини від стінки кісткового дефекту до імплантованого матеріалу також важливі. Використання компонентів аутологічної крові для цієї ролі стає привабливим.

Мета: вивчити склад компонентів аутологічної крові, приготовленої за спрощеною технологією, і її взаємодію із скаффолдами оригінальної конструкції при лікуванні хворих з деструктивними періодонтитами та кістами щелеп.

Матеріали та методи. Мікроскопічне дослідження компонентів аутологічної крові та їх здатності проникати у скаффолди при хірургічній підготовці.

Результати. Мікроскопічне дослідження аутологічної крові після центрифугування показало, що кількість тромбоцитів в плазмі близька до норми, проте її кількість збільшилася в рідині з гелю. Тромбоцити також присутні в самому гелі і в гелевій мембрані. Збільшення кількості лейкоцитів у порівнянні з нормою визначається в рідині, отриманої з гелю. В інших компонентах аутологічної крові кількість лейкоцитів в наших мікропрепаратах не визначалася. Пропонований оригінальний скаффолд з початковими розмірами комірок 10 мкм при зануренні в рідкі компоненти аутологічної крові показав великий потенціал її поглинання на фоні можливості збільшення його пористості.

Висновки. Запропонована проста методика отримання компонентів аутологічної крові, компоненти якої дозволяють створити таке середовище на кордоні «кісткове ложе-скаффолд», де тромбоцити, лейкоцити і біохімічні компоненти крові концентруються в необхідній кількості. З іншого боку, пропонована оригінальна конструкція скаффолда дозволяє при заповненні його сумішшю рідких компонентів аутологічної крові збільшувати розміри осередків, що призводить до збільшення обсягу поглинання і площі контакту. Обидві ці обставини дозволяють досягти необхідного включення біологічного матеріалу ще до того, як скаффолд буде введений в кісткові дефекти.

Ключові слова: репаративна регенерація кістки, скаффолд, компоненти аутокрові.

КОМПОНЕНТЫ АУТОЛОГИЧНОЙ КРОВИ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СКАФФОЛДОВ ОРИГИНАЛЬНООЙ КОНСТРУКЦИИ

[1]Чумаченко А.В., [1]Топчий Д.В., [2]Громовой Ю.С., [2]Пляцко С.В.

[1] Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
[2] Институт физики полупроводников им. В.Е. Лашкарёва, Киев, Украина

Актуальность. Считается, что, когда скаффолды заполняют костные дефекты после удаления кист челюсти или ревизии очагов воспаления, новая кость растет от периферии к центру, замещая трансплантат и в то же время изменяя его свойства. Доставка всех материалов, необходимых для начала репаративного процесса, начинается с области контакта костного ложа и скаффолда. Свойства материала для изготовления скаффолда и его гидрофильность определяют его способность включать химический и клеточный материал из окружающих тканей. Свойства скаффолдов могут быть запрограммированы. Свойства проводящей жидкости от стенки костного дефекта к имплантированному материалу также важны. Использование компонентов аутологичной крови для этой роли становится привлекательным.

Цель: изучить состав компонентов аутологичной крови, приготовленных по упрощенной технологии, и их взаимодействие со скаффолдами оригинальной конструкции при лечении больных с деструктивным пародонтитом и кистами челюстей.

Материалы и методы. Микроскопическое исследование компонентов аутологичной крови и их способности проникать в скаффолды при хирургической подготовке.

Результаты. Микроскопическое исследование аутологичной крови после центрифугирования показало, что количество тромбоцитов в плазме, близкое к норме, увеличилось в жидкости из геля, тромбоциты также присутствовли в самом геле и в гелевой мембране. Увеличение количества лейкоцитов по сравнению с нормой определяется в жидкости, полученной из геля. В остальных компонентах крови количество лейкоцитов в наших микропрепаратах не определялось. Предлагаемый оригинальный скаффолд с начальными размерами клеток 10 мкм при погружении в жидкие компоненты аутологичной крови показал большой потенциал ее поглощения на фоне возможности увеличения его пористости.

Выводы. Предлагаемая простая методика получения компонентов аутологичной крови позволяет создать такую среду на границе «костное ложе-скаффолд», где тромбоциты, лейкоциты и биохимические компоненты крови концентрируются в необходимом количестве. С другой стороны, предлагаемая оригинальная конструкция скаффолда позволяет при заполнении его смесью жидких компонентов аутологичной крови увеличивать размеры ячеек, что приводит к увеличению объёма поглощения и площади контакта. Оба эти обстоятельства позволяют достичь необходимого включения биологического материала ещё до того, как скаффолд будет введен в костные дефекты.

Ключевые слова: репаративная регенерация кости, скаффолд, компоненты аутокрови.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.07
UDK: 616.724+616.742.7

ANALYSIS OF EFFICIENCY OF THE TEMPORO-MANDIBULAR DISORDERS TREATMENT

Kostiuk T.M. **(**https://orcid.org/0000-0001-6351-5181)
Kaniura A.A. **(**https://orcid.org/0000-0002-6926-6283)
Lytovchenko N. (https://orcid.org/0000-0001-6982-2764)

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
k-tm@ukr.net

Relevance. Treatment of the temporo-mandibular joint (TMJ) dysfunctions still stays an urgent issue of modern stomatology. Its significance is predisposed for its high incidence and annual increase in patients' referrals as well as diversity of it clinical manifestations, complexity of diagnosis and treatment, variability of clinical pattern, which requires a multi-disciplinary approach. According to Ukrainian and foreign authors, the TMJ pathologies take up the third place after caries and parodontal diseases, being diagnosed in 20 % of children and almost 87 % of adults. The share of patients with the TMJ dysfunction increases every year. The 79 % are represented with the intra-capsular disorders of the temporo-mandibular joints. The study was necessitated by the fact that there is still no single agreement in the treatment methods and definite treatment protocols regarding the intracapsular TMJ disorders.

Objectives: analysis of efficiency of the TMJ intracapsular disorders patients' treatment using the pathogenetically rationalized conservative and mini-invasive surgical methods.

Methods and materials. The study includes the data of 38 patients with complaints of the TMJ region pain and the TMJ dysfunction. All patients were examined according to the common protocol. According to the disorder stage, the patients were administered either the conservative treatment course using the treatment tray on the mandible or maxilla, with the subsequent orthopedic or prosthetic treatment, or the splint therapy with subsequent surgical intervention.

Results. Having analyzed the dynamical pattern of the treatment outcomes within the study, it has been detected that the surgical injection correction of the TMJ disorders was effective in all examined patients. To provide for the long-term steady treatment outcome the prosthetic-orthopedic rehabilitation measures were indicated, aimed at preserving the correct occlusion relation.

Conclusion. The method of hyaluronic acid preparations injection into the TMJ cavity as a stage of the TMJ dysfunction therapy has proven its effectiveness in all the examined patients. In order to achieve the long-term steady result, the patients were recommended prosthetic-orthopedic rehabilitation for producing and supporting the occlusion relation.

Key words: temporo-mandibular joint, muscle-joint dysfunction, injection, hyaluronic acid medications, TMJ disorders treatment.

Relevance. According to the WHO data, about 40% of population are diagnosed with the temporo-mandibular joint (TMJ) disorders, from which about 79% refer to the intra-capsular disorders of the TMJ, including development of the soft tissue and bone pathologies inside the capsule [1-4].

The TMJ disorders therapy methods are predominantly represented with the conservative ones [5, 6]. Nowadays the surgical injection methods used for the complex therapy of the TMJ pathological processes aren't studied enough Some authors suppose that the occlusion-relaxation and occlusion-stabilization apparatuses and physiotherapy are the only correct algorithm [7, 8], while the others suggest that the conservative methods are somewhat limited in their use, sometimes being ineffective, leading to the disease relapses [9]. Absence of agreement on the treatment methods and definite protocols of the TMJ patients rehabilitation make scientists look for the new treatment methods, using new study methods.

Objectives: analysis of efficiency of the TMJ intracapsular disorders treatment using the pathogenetically rationalized conservative and mini-invasive surgical methods.

MATERIALS AND METHODS

The study includes 38 from 273 patients which have referred with the TMJ dysfunction complaints, All the patients were examined according to the common examination protocol:

1) patient card identification, history taking;
2) detecting the dysfunction clinical index, physical examination methods;
3) occlusion relation analysis;
4) axiography;
5) electromyography;
4) The TMJ MRI image analysis.

The clinical index of Helkimo dysfunction was detected for all patient, as this parameter is used for the diagnosis and defining the degree of the TMJ dysfunction expression. The symptoms were evaluated in points. Then the data were interpreted into the dysfunction stage. The TMJ pain intensity was conducted using the visual

analogue scale after Haskinson on the primary referral and after the rehabilitation of the patient [11].

Generally, clinical assessment was conducted using the following scales: Helkimo – clinical index of dysfunction according to Helkimo, TIDS – the TMJ intracapsular dysfunction scale, Wilkes – international classification of the TMJ disorder, VAS – visual scale of pain intensity, MR – localizing the pain points within the pain map according to M. Rocabado.

Pain sensation localization was detected using the pain chart by Rocabado (table 1)

Table 1

Pain chart

1. Anterior-inferior synovial ligament	• Pains № 1, 5 and 8 are caused by the condylar compression • Pains № 2 and 6 are related to the disc position and evidence about the anterior and posterior dense disc regions • Pains № 1 and 3 are related to possible condylar parafunction • Pains № 4 and 7: synovial pain localization shifted from the anterior to posterior: evidence about disc dislocation
2. Anterior-superior ligamen	
3. Collateral ligament	
4. Temporo-mandibular ligament	
5. Posterior inferior synovial ligament	
6. Posterior superior ligament	
7. Bilaminar region	
8. Post-disc tissues	

The assessment of the TMJ overall functions was conducted by analysis and comparison of the occlusal relation axiographic, electromyographic and precise T – scan computer diagnostic data.

All cases were characterized with the TMJ functional disorders, so, the TMJ MRI was performed in the very beginning and in 6 months after the treatment, in the "closed and "opened" mouth positions.

The obtained MRI data were interpreted according to the Temporomandibular Joint Internal Derangement Score. The score is represented with 6 characteristics: joint capsule effusion (synovitis), dislocation of the disc with its reposition; dislocation of the disc without reposition; degenerative disc changes; disordered translation of the condylar process and condylar arthritis [2, 4]. 38 patients underwent the surgical intervention: intraarticular injection of hyaluronic acid (Sertobek, a single dose of 1 ml). Another group of the 30 patients, diagnosed with the muscular-joint dysfunction and similar complaints, didn't receive the hyaluronic acid, but was thoroughly observed.

All the patients underwent conservative gnathological procedures using splint-therapy during 3-6 months in the O.Bogomolets National Medical university Prosthetic Stomatology department. After the treatment they were secondarily diagnosed, after which the decision on injection surgical intervention on the TMJ was made.

The patients were injected hyaluronic acid in the O.Bogomolets National Medical university Stomatological Medical Center by the personnel of the Surgical Stomatology Department. The assessment of the results was done in 6 months after the last injection. Total number of the injections, according to the dysfunction level, ranged from 1 to 3, conducted with 5-6-week intervals. All this time the patient used a stabilizing splint.

Within the study, the authors have introduced a scheme which allowed to co-relate the data (Helkimo index, TIDS score, Wilkes classification, VAS pain score, M. Rocabado pain localization scheme).

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the data provided for the positive dynamic pattern during the treatment (табл. 4, 5). Eight (86.8 %) from 38 examined patients with the muscle-joint dysfunction of the TMJ were characterized by any type of the TMJ disc dislocation. The comparative analysis conducted during the therapy process is represented in table 4.

The TMJ MRI was taken in oblique-sagittal and oblique-coronal projections. We estimated the condition of the distal and medial disc poles related to the condylar joint head. The dynamic visualization was performed aiming at the oblique sagittal direction, along the proposed condylar movement trajectory. The analysis of the TMJ present pathological changes, shape and size of the condylar process head was performed as well.

Differences related to the TMJ dysfunction degree dynamic changes were revealed. The Helkimo index in patients of the studied group changed by 50-75%, which evidences about modification of the clinical pattern to moderate and mild severity in all patients. Referring to the mouth opening vertical amplitude, the results improved as follows: increased mouth opening amplitude – in 68,4

Table 2

Co-relation of clinical data with the TMJ dysfunction classification, pain intensity and pain localization

Dysfunction degree	Heikimo, points	TIDS, points	Wilkes, stage	VAS, points	MR, regions
Absent	0	0	0	0-2	2,6
Mild	1-5	1-2	1	3-4	1,3
Moderate	6-15	3-4	2,3	5-6	7,4
Severe	16-25	5-6	4,5	7-10	1,5,8

Table 3

Comparative characteristic of the patients' data before and after the therapy

Assessment parameters	Comparative characteristic	
	Before	After
Helkimo, points	19.5±0.5	5.5±1.5
TIDS, points	6±1.5	2±1.0
VAS, points	7±2.0	2±0.7

Note: $p<0.05$

%, absent mandibular deviation – 584,2 %, absent jaw clicking – 89,57%

According to the TMJ control MRI data, which was conducted in 6 months after the therapy, positive (twice compared to the initial data) dynamic pattern was observed, represented by halving the TMJ pathological signs by the TIDS score.

CONCLUSIONS

1. Morphological-functional analysis of the obtained data detected that all patients who referred with the TMJ pains and disordered TMJ function, had muscular-articular TMJ dysfunction of severe and moderate degree.

2. Introduction of the hyaluronic acid intra-articular injections into the therapy provided for improving the TMJ dysfunction treatment effectiveness: thus, halving the patients' rehabilitation period.

3. Introduction of the hyaluronic acid intra-articular injections into the therapy provided for stabilizing the intra-articular elements movement, which resulted in eliminated the joint clicking in 89,57 % of all cases.

4. The disc degeneration improved after the intervention in 73,6 % of the cases, and in 6 months after the therapy this parameter was 92.1%.

The method of hyaluronic acid preparations injection into the TMJ cavity as a stage of the TMJ dysfunction therapy has proven its effectiveness in all the examined patients. In order to achieve the long-term steady result, the patients were recommended prosthetic-orthopedic rehabilitation for producing and supporting the occlusion relation.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 10.02.2020
Після доопрацювання / Revised: 21.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Korotkikh N.G., Morozov A.N., Keleinikova V.A. [Arthroscopy in the diagnosis and treatment of traumatic injuries of the temporomandibular joint] // Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii. 2012; XIX(2): 289-91. [in Russian]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/artroskopiya-v-diagnostike-i-lechenii-travmaticheskih-povrezhdenii-visochno-nizhnechelyustnogo-sustava/viewer
2. Lyashev I.N, Dybov A.M, Holmogorova P.V. [Analiz effektivnosti hyrurgicheskogo lecheniya intrakapsulyarnih narusheniy visochno-niznechelustnogo sustava] // Klinicheskaya praktika. 2019; 10 (2): 6-13. [in Russian]. doi: 10.17816/clinpract1026–13)
3. Parvizi J., Zmistowski B., Berbari E.F. et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society // Clin Orthop Relat Res. 2011; 469(11): 2992-4. doi:10.1007/s11999-011-2102-9.
4. Mercuri L.G., Giobbe-Hurder A. Long-term outcomes after total alloplastic temporomandibular joint reconstruction following exposure to failed materials // J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62 (9): 1088-96. doi: 10.1016/j.joms.2003.10.012.
5. Iaremenko A.I., Korolev V.O. [Minimally invasive tmj-surgery methods. Review of scientific literature] // Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo. 2015; 2(85): 93-5. [in Russian]. https://cyberleninka.ru/article/n/maloinvazivnye-hirurgicheskie-metodiki-lecheniya-zabolevaniy-visochno-nizhnechelyustnogo-sustava-obzor-nauchnoy-literatury/viewer
6. Kowalchuk R.M., Kaplan-List K., Caplash J.M., Block P. Temporomandibular joint (TMJ) Internal Derangement Score (TIDS): a New MRI-Based Scoring System for TMJ Internal Derangement: patient stratification based on the degree of TMJ pathology can help guide the most appropriate treatment ACR Annual Meeting and Chapter Leadership Conference (AMCLC). Washington, D.C.; 2014.
7. Larheim T.A., Katzberg R.W., Westesson P.L., et al. M.R. evidence of temporomandibular joint fluid and condyle marrow alterations: occurrence in asymptomatic volunteers and symptomatic patients // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. 2001; 30(2): 113-7. doi:10.1054/ijom.2000.0018.
8. Tomas X., Pomes J., Berenguer J., et al. MR imaging of temporomandibular joint dysfunction: a pictorial review // Radiographics. 2006; 26(3): 765-81. doi: 10.1148/rg.263055091
9. El-Essawy M., Al-Nakshabandi N., Al-Boukai A. Magnetic resonance imaging evaluation of temporomandibular joint derangement in symptomatic and asymptomatic patients // Saudi Med J. 2008; 29 (10): 1448-52. PMID: 18946571. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946571/

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТЕМПОРО-МАНДИБУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ

Костюк Т.М., Канюра О.А., Литовченко Н.

Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Лікування дисфункцій скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС), як і раніше, залишається нагальним питанням сучасної стоматології. Його значення зумовлено високою захворюваністю та щорічним збільшенням направлень пацієнтів, а також різноманітністю клінічних проявів, складністю діагностики та лікування, мінливістю клінічної картини, що вимагає багатодисциплінарного підходу. За даними українських та зарубіжних авторів, патології СНЩС займають третє місце після карієсу та пародонтозу, діагностуючись у 20% дітей та майже 87% дорослих. Частка пацієнтів з дисфункцією СНЩС зростає з кожним роком. 79% представлені внутрішньокапсульними порушеннями скронево-нижньощелепних суглобів. Дослідження було зумовлене тим, що досі немає єдиної згоди щодо методів лікування та певних протоколів лікування щодо внутрішньокапсульних захворювань СНЩС.

Ціль: аналіз ефективності лікування пацієнтів із внутрішньокапсульним розладом СНЩС з використанням патогенетично раціоналізованих консервативних та мініінвазивних хірургічних методів.

Методи та матеріали. Дослідження включає дані 38 пацієнтів зі скаргами на біль у ділянці СНЩС та дисфункцію СНЩС. Усі пацієнти були обстежені за загальним протоколом. Відповідно до стадії розладу, пацієнтам вводили або курс консервативного лікування з використанням желоба для лікування на нижній щелепі або верхньощелепної оболонки, з подальшим ортопедичним чи протезним лікуванням, або терапію шини з подальшим хірургічним втручанням.

Результати. Проаналізувавши динамічну схему результатів лікування в рамках дослідження, було виявлено, що хірургічна корекція ін'єкційних розладів СНЩС була ефективною для всіх обстежених пацієнтів. Для забезпечення довготривалого стійкого результату лікування були визначені протезно-ортопедичні реабілітаційні заходи, спрямовані на збереження правильного відношення оклюзії.

Висновок. Метод введення препаратів гіалуронової кислоти в порожнину СНЩС, як етап терапії дисфункції СНЩС, довів свою ефективність у всіх обстежених пацієнтів. Для досягнення довготривалого стійкого результату пацієнтам рекомендовано протезно-ортопедичну реабілітацію для створення та підтримки відношення оклюзії.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, м'язово-суглобна дисфункція, ін'єкції, ліки гіалуронової кислоти, лікування розладів СНЩС.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТЕМПОРО-МАНДИБУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ

Костюк Т.М., Канюра А.А., Литовченко Н.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Лечение дисфункций височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) до сих пор остается актуальной проблемой современной стоматологии. Его значение предопределено высокой частотой и ежегодным увеличением числа обращений пациентов, а также разнообразием клинических проявлений, сложностью диагностики и лечения, изменчивостью клинической картины, что требует междисциплинарного подхода. По данным украинских и зарубежных авторов, патология ВНЧС занимает третье место после кариеса и заболеваний пародонта, диагностируется у 20% детей и почти 87% взрослых. Доля пациентов с дисфункцией ВНЧС увеличивается с каждым годом. 79% представлены внутрикапсулярными нарушениями височно-нижнечелюстного сустава. Исследование было обусловлено тем фактом, что до сих пор нет единого мнения о методах лечения и определенных протоколах лечения относительно внутрикапсулярных нарушений ВНЧС.

Цель: анализ эффективности лечения пациентов с внутрикапсулярными нарушениями ВНЧС с использованием патогенетически рационализированных консервативных и миниинвазивных хирургических методов.

Методы и материалы. В исследование включены данные 38 пациентов с жалобами на боль в области ВНЧС и нарушение функции ВНЧС. Все пациенты были обследованы по общему протоколу. В соответствии со стадией расстройства, пациентам назначали либо курс консервативного лечения с использованием желоба для лечения на нижней челюсти или верхней челюсти с последующим ортопедическим или протезным лечением, либо терапию шинами с последующим хирургическим вмешательством.

Результаты. Проанализировав динамический характер результатов лечения в рамках исследования, было обнаружено, что хирургическая инъекционная коррекция нарушений ВНЧС была эффективной у всех обследованных пациентов. Для обеспечения долгосрочного стабильного результата лечения были назначены протезно-ортопедические реабилитационные меры, направленные на сохранение правильного окклюзионного отношения.

Вывод. Метод введения препаратов гиалуроновой кислоты в полость ВНЧС, на этапе терапии дисфункции ВНЧС, доказал свою эффективность у всех обследованных пациентов. Чтобы достичь долгосрочного стабильного результата, пациентам рекомендуется протезно-ортопедическая реабилитация для создания и поддержки окклюзионных отношений.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, мышечно-суставная дисфункция, инъекция, препараты гиалуроновой кислоты, лечение нарушений ВНЧС.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.08
УДК 616.314.17-008.1:616.314.165-007.1-02:616-001

СТАН ТКАНИН ПЕРІОДОНТУ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПЕРІОДОНТИТУ В ПОСТІЙНИХ ЗУБАХ З ПОРУШЕННЯМ ФОРМУВАННЯ КОРЕНЯ ВНАСЛІДОК ТРАВМИ

Плиска О.М. (https://orcid.org/0000-0002-3843-5582)
Чегертма Е.І. (https://orcid.org/0000-0002-4224-5300)
Легенчук О.В. (https://orcid.org/0000-0001-6901-3932)

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
plyska.e@gmail.com

Актуальність. В дитячому віці часто зустрічаються травматичні ушкодження зубів. У 34,2 % травмованих зубів відбувається некроз пульпи, що обумовлює пошкодження періапікальних тканин. Посттравматичні ускладнення (одонтогенні кісти, періодонтити) в зубах з незакінченим формуванням кореня часто призводять до зупинки розвитку кореня. Хронічні осередки інфекції можуть бути причиною розвитку загальносоматичної патології. Це обумовлює важливість своєчасної клініко-рентгенологічної діагностики ускладнень травм зубів.

Мета: вивчити особливості клінічного перебігу посттравматичних періодонтитів постійних зубів з незакінченим формуванням кореня зуба та дати оцінку стану тканин періодонту в постійних зубах з порушенням формування кореня внаслідок травми на підставі даних клінічних та рентгенологічних досліджень.

Матеріали та методи. Обстежено 17 дітей віком 9-15 років з посттравматичними періодонтитами постійних зубів з незакінченим формуванням кореня зуба, які отримали 1,5-3 роки тому гостру травму цих зубів. При встановлені діагнозу спирались на дані клінічних та рентгенологічних досліджень.

Результати. Більшість дітей скаржились на естетичний дефект. 9 дітей (52,9 %) після гострої травми зубів не зверталися за допомогою до лікаря-стоматолога, 8 дітям після лікування травмованих зубів динамічне спостереження не проводилося. В 76 % (13 зубів) періодонтит діагностовано в зубах з переломом коронки в межах емалі і емалі та дентину.

Встановлено, що на етапі незакінченого формування кореня зуба хронічний гранулюючий періодонтит є найбільш розповсюдженою формою серед деструктивних форм періодонтиту (12 зубів – 70,6 %). В 5 зубах діагностовано загострення хронічного гранулюючого періодонтиту. Хронічного гранулематозного періодонтиту в зубах з незакінченим формуванням кореня зуба ми не констатували. Переважання гранулюючої форми хронічного періодонтиту у дітей обумовлено гістоморфологічними особливостями періодонту в дитячому в іці.

8 дітей, серед обстежених, мали патологію прикусу – протрузію зубів фронтальної ділянки щелеп (5 дітей) та дистальний глибокий прикус (3 дітей). В 71 % уражень деструктивні форми періодонтиту найбільш часто діагностувались в різцях верхньої щелепи.

Висновок. Основна причина розвитку посттравматичного періодонтиту – несвоєчасне звернення за допомогою та відсутність динамічного спостереження за травмованими зубами. Особливість клінічного перебігу періодонтитів – переважає хронічний гранулюючий періодонтит. Запальний процес в тканинах періодонту в дитячому віці характеризується швидко прогресуючою деструкцією кісткової тканини. Патологія прикусу можу бути фактором ризику травмування зубів.

Ключові слова: травма, періодонтит, постійні зуби з незакінченим формуванням кореня, клініка.

Актуальність. В дитячому віці часто зустрічаються травматичні ушкодження зубів [1, 2, 3]. Розповсюдженість травм постійних зубів становить 13-17,4% [2]. Серед основних їх причин – падіння дітей підчас ігор та спортивних занять. В 34,2 % травмованих зубів відбувається некроз пульпи [4]. Порушення кровотоку та подальше переродженням клітин пульпи сприяє розмноженню та зростанню умовно-патогенних мікроорганізмів у системі кореневих каналів. Дія їх токсинів, продуктів життєдіяльності обумовлюють пошкодження періапікальних тканин. Слід відзначити зростання посттравматичних ускладнень, таких як одонтогенні кісти, періодонтити, які в зубах з незакінченим формуванням кореня часто призводять до зупинки розвитку кореня. Відомо, що хронічні осередки інфекції можуть бути причиною розвитку загальносоматичної патології [5, 6].

Значна розповсюдженість посттравматичних періодонтитів обумовлюють важливість їх своєчасної клініко-рентгенологічної діагностики.

Мета – вивчити особливості клінічного перебігу посттравматичних періодонтитів постійних зубів з незакінченим формуванням кореня зуба та надати оцінку стану тканин періодонту в постійних зубах з порушенням формування кореня внаслідок травми на підставі даних клінічних та рентгенологічних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 17 дітей віком 9-15 років з посттравматичними періодонтитами постійних зубів з не-

закінченим формуванням кореня зуба, які мали 1,5-3 роки тому гостру травму цих зубів. При встановленні діагнозу ми спирались на дані клінічних та рентгенологічних досліджень. Аналіз і оцінку результатів здійснювали з використанням методів варіаційної статистики кількісних ознак, що передбачали включати оцінку середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (s). Статистична обробка отриманих даних досліджень проводилась із застосуванням автоматизованих статистичних пакетів: IBM SPSS Statistics 20.0.0., MedStat.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість дітей скаржились на естетичний дефект. У чотирьох випадках хворі – на часткові травматичні відломи коронки зуба, у восьми – на зміну кольору зубів. В шести випадках, серед них, хворі звертали увагу на періодичну появу "виразок" на яснах біля зубів. Із анамнезу встановлено, що семеро дітей не зверталися за допомогою до лікаря-стоматолога. П'ятьом безпосередньо після отримання травми зуба була надана невідкладна допомога, проте вони не дотримались рекомендацій лікаря щодо необхідності динамічного спостереження за травмованим зубом.

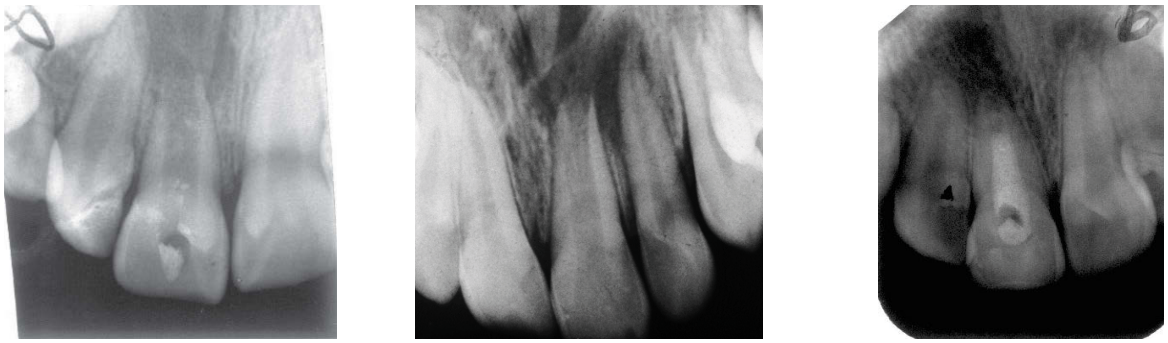
При зовнішньому огляді шкірних покровів, червоної облямівки губ 12 дітей патологічних проявів не виявлено. При внутрішньо-ротовому обстежені виявлено зміну кольору пошкоджених зубів, серед них – інтактний різець верхньої щелепи, перелом коронки в межах емалі – у двох дітей, в межах емалі та дентину – у шести, та в трьох випадках – з розкриттям порожнини зуба. Пігментований дещо розм'якшений дентин шарами знімався екскаватором, зондування дна та усть кореневих каналів були безболісні. У трьох хворих були виявлені чутливі та кровоточиві грануляції, стінки кореневих каналів були виповнені інфікованим розм'якшеним предентином. У цих 12 дітей реакція на перкусію зубів була безболісна. Слизова оболонка перехідної складки в ділянці причинних зубів була гіперемована, з ціанотичним відтінком, в семи випадках на ній знаходились нориці та рубці.

При рентгенологічному обстеженні встановлено, що зуби були з незавершеним формуванням їх коренів. В періапікальній ділянці визначався осередок деструкції кісткової тканини з нечіткими контурами, компактна пластинка альвеоли була зруйнована. На підставі даних клініко-рентгенологічних досліджень в 12 зубах діагностовано хронічний гранулюючий періодонтит. Приклади ренгенологічних досліджень – на рисунку 1.

П'ятеро дітей відмічали дискомфорт, біль при накушуванні на зуб, зміну його кольору, в анамнезі – травма декілька років тому, двоє дітей не зверталися за допомогою до лікаря-стоматолога. Трьом була надана невідкладна допомога та відновлені коронки зубів реставраційними матеріалами, динамічного спостереження за травмованими зубами не проводилося.

Як правило, біль при накушуванні на зуб починався за 1-2 доби до звернення в клініку. Через деякий час вона розповсюджувалася по ходу гілок трійчастого нерву. За 0,5-1 добу від початку захворювання в ділянці причинного зуба діти відмічали появу набряку слизової оболонки, згодом – обличчя. Дехто після появи набряку відмічав зменшення болю. Загострення періодонтиту супроводжувалось загальною реакцією організму: слабкістю, пітливістю, ознобом, підвищенням температури тіла, головним болем. Звертали на себе увагу набряк та гіперемія обличчя в проекції причинного зуба. Діти намагались не доторкуватися до зуба і тому, як правило, тримали рот відкритим. Регіональні лімфатичні вузли були збільшені, рухливі та болючі при пальпації. Фізичний та розумовий розвиток дітей відповідав віку.

Під час огляду порожнини рота в двох різцях виявлені сколи емалі, в трьох випадках – коронки зубів відновлені композиційним матеріалом з поганим крайовим приляганням та ознаками вторинного карієсу. Ці зуби відрізнялись за кольором від сусідніх (мали сіруватий відтінок). Горизонтальна та вертикальна перкусія причинних та сусідніх зубів були болючі. Слизова оболонка перехідної складки в ділянці причинних зубів була гіперемована, згладжена через



А Б В

Рис. 1. Хронічний гранулюючий періодонтит на рентгенограмах зубів:
А – 11 зуба (хворий В., 11 років); Б – 21 зуба (хворий Г., 11 років); В – 11 зуба (хворий В., 14 років)

набряк, на ній знаходились рубці після нориць. Після розкриття порожнини зуба чотирьох зубів в кореневих каналах виявили гнійний ексудат.

В одному випадку після видалення пломби встановлено, що на дні порожнини зуба знаходиться щільна пломбувальна маса, а в просвіті каналу розм'якшений силер з рухливими гутаперчевими штифтами. Після видалення кореневої пломби в кореневих каналах виявився гнійний ексудат. На рентгенограмі – гутаперчеві штифти на 7-9 мм виходили за межі рентгенологічної верхівки (рис. 2).

Рис. 2. Загострення посттравматичного хронічного гранулюючого періодонтиту 11 зуба, на рентгенограмі хворої Б., 14 років.

На підставі даних клініко-рентгенологічних досліджень в п'яти зубах діагностовано загострення хронічного гранулюючого періодонтиту.

Слід зазначити, що 8 дітей, серед обстежених, мали патологію прикусу – протрузію зубів фронтальної ділянки щелеп (5 дітей) та дистальний глибокий прикус (3 дітей). Патологія прикусу можу бути фактором ризику травмування зубів. Тому, з метою попередження травм зубів та розвитку їх ускладнень, необхідно звернути увагу на санітарно-просвітницьку роботу серед населення щодо факторів ризику травм зубів, методів її попередження та тактики у випадку пошкодження зубів.

Таким чином, встановлено, що в 76 % спостережень (13 зубів) періодонтит діагностовано в зубах з переломом коронки в межах емалі і емалі та дентину. 71 % уражень діагностувались в різцях верхньої щелепи.

Дані ураження анатомічних груп зубів наведені в таблиці 1

Встановлено, що на етапі незакінченого формування кореня зуба хронічний гранулюючий періодонтит є найбільш розповсюдженою формою серед деструктивних форм періодонтиту (70,6 %). Переважання даної форми періодонтиту в дітей обумовлено гістоморфологічними особливостями періодонту в дитячому віці. Хронічного гранулематозного періодонтиту в зубах з незакінченим формуванням кореня зуба ми не констатували.

Таблиця 1

Ураження анатомічних груп зубів з незакінченим формуванням кореня зуба

Уражені зуби	Кількість	
	абс.	%
Різці верхньої щелепи	12	70,58
Різці нижньої щелепи	3	17,64
Ікла	1	5,88
Премоляри	1	5,88
Моляри	0	0
Всього	17	100

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні ефективності ендодонтичного лікування посттравматичних періодонтитів постійних зубів із незакінченим формуванням кореня із використанням матеріалів на основі гідроксіапатитів та на основі Мінерал Триоксид агрегату (МТА) у найближчі та віддалені терміни спостережень.

ВИСНОВКИ

Основна причина розвитку посттравматичного періодонтиту – несвоєчасне звернення за допомогою та відсутність динамічного спостереження за травмованими зубами.

Особливість клінічного перебігу періодонтитів – переважає хронічний гранулюючий періодонтит.

Запальний процес в тканинах періодонту в дитячому віці характеризується швидко прогресуючою деструкцією кісткової тканини.

Патологія прикусу можу бути фактором ризику травмування зубів.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 07.02.2020
Після доопрацювання / Revised: 12.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Hegde R., Agrawal G. Prevalence of Traumatic Dental Injuries to the Permanent Anterior Teeth among 9- to 14-year-old Schoolchildren of Navi Mumbai (Kharghar-Belapur Region) // IndiaInt J Clin Pediatr Dent. 2017; 10(2): 177-82. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1430
2. Petti S., Glendor U., Andersson L. World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis-One billion living people have had traumatic dental injuries // Dent Traumatol. 2018; 34(2): 71-86. DOI: 10.1111/edt.12389.
3. Kumar K.N., Venkatasubramanian R., Togaru H. Incidence of traumatic dental injuries in children aged 3-18 years in Tirupathi // Int J Pedod Rehabil. 2017; 2: 73-6. DOI: 10.4103/ijpr.ijpr_19_17
4. Lin S., Pilosof N., Karawani M., Wigler R. et al. Occurrence and timing of complications following

traumatic dental injuries: A retrospective study in a dental trauma department // J Clin Exp Dent. 2016; 8(4): 429-36. DOI: 10.4317/jced.53022.
5. Naumova V.N., Turkina S.V., Maslak E.E. The relationship of dental and somatic diseases: a literature review // Volgograd Journal of Medical Scientific Research. 2016; 2(50): 25-7 .
6. Furtado M.V., Hong B-Y, Fava P.L. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome // BMC Nephrol. 2013; 16: 80-8. DOI: 10.1186/s12882-015-0081-x

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПЕРИОДОНТА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОДОНТИТА В ПОСТОЯННЫХ ЗУБАХ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ КОРНЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРАВМЫ

Плиска Е.Н., Чегертма Э.И., Легенчук О.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
plyska.e@gmail.com

Актуальность. В детском возрасте часто встречаются травматические повреждения зубов. В 34,2 % травмированых зубов происходит некроз пульпы, это обуславливает повреждение периапикальных тканей. Посттравматические осложнения (одонтогенные кисты, периодонтит) в зубах с незаконченным формированием корня часто приводят к остановке развития корня. Хронические очаги инфекции могут быть причиной развития общесоматической патологии. Это обусловливает важность ранней клинико-рентгенологической диагностики посттравматических осложнений.

Цель: изучить особенности клинического течения посттравматических периодонтитов постоянных зубов с незаконченным формированием корня зуба и дать оценку состояния тканей периодонта в постоянных зубах с нарушением формирования корня в результате травмы на основании данных клинических и рентгенологических исследований.

Материалы и методы. Обследовано 17 детей 9-15 лет с периодонтитом постоянных зубов с незаконченным формированием корня зуба, которые имели травму этих зубов 1,5-3 года назад. При постановке диагноза опирались на данные клинических и рентгенологических исследований.

Результаты. Большинство детей жаловались на эстетический дефект. 9 детей (52,9 %) после острой травмы зубов не обращались за помощью к врачу-стоматологу, 8 детям после лечения зубов динамическое наблюдение не проводилось. В 76 % (13 зубов) периодонтит диагностирован в зубах с переломом коронки в пределах эмали, эмали и дентина.

Установлено, что хронический гранулирующий периодонтит является наиболее распространенной формой среди деструктивных форм периодонтита (12 зубов – 70,6 %). В 5 зубах диагностировано обострение хронического гранулирующего периодонтита. Хронического гранулематозного периодонтита в зубах с незаконченным формированием корня зуба мы не констатировали. Преобладание гранулирующей формы хронического периодонтита у детей обусловлены гистоморфологическими особенностями периодонта в детском возрасте.

8 детей, среди обследованных, имели патологию прикуса – протрузию зубов фронтального участка челюстей (5 детей) и дистальный глубокий прикус (3 детей). В 71 % поражений деструктивные формы периодонтита наиболее часто диагностировались в резцах верхней челюсти.

Вывод. Основная причина развития посттравматического периодонтита – несвоевременное обращение за помощью и отсутствие динамического наблюдения за травмированными зубами. Особенность клинического течения периодонтита – преобладает хронический гранулирующий периодонтит. Воспалительный процесс в тканях периодонта в детском возрасте характеризуется быстро прогрессирующей деструкцией костной ткани. Патология прикуса может быть фактором риска травмирования зубов.

Ключевые слова: травма, периодонтит, постоянные зубы с незаконченным формированием корня, клиника.

PERIODONT TISSUES STATUS AND FEATURES OF CLINICAL COURSE OF APICAL PERIODONTITIS OF PERMANENT TEETH WITH DISORDERS OF ROOT FORMATION AS A RESULT OF INJURY

Plyska O., Chehertma E., Lehenchuk O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
plyska.e@gmail.com

Relevance. In childhood, traumatic tooth injuries are often found. Pulp necrosis occurs in 34,2 % of injured teeth, this causes damage to the periapical tissues. The post-traumatic complications (odontogenic cysts, periodontitis) in teeth with incomplete root formation often lead to a halt in root development. Chronic nidus of infection can be the cause of the somatic pathology development. This makes the early clinical and radiological diagnosis of post-traumatic complications important.

Objective of the work is to study the clinical features of the post-traumatic periodontitis of permanent teeth with incomplete root formation of the tooth and to assess the condition of periodontal tissues in permanent teeth with impaired root formation as a result of trauma based on data from clinical and radiological studies.

Materials and methods. On follow-up there were 17 children 9-15 years old with post-traumatic periodontitis of permanent teeth with incomplete formation of the root of the tooth. When making the diagnosis, we relied on data from clinical and radiological studies.

Results. Most children complained of an aesthetic defect. 9 children (52,9 %) after an acute tooth injury did not seek the help of a dentist, after treatment of 8 children, dynamic observation was not conducted. In 76 % (13 teeth) periodontitis is diagnosed in teeth with a crown fracture within the enamel, enamel and dentin.

It has been established that chronic granulating periodontitis is the most common form among destructive forms of periodontitis (12 teeth – 70,6%). Exacerbation of chronic granulating periodontitis diagnosed in 5 teeth. We did not ascertain chronic granulomatous periodontitis in teeth with incomplete root formation. The prevalence of the granulating form of chronic periodontitis in children is due to the histomorphological features of periodontal disease in childhood.

8 children, among the examined had a bite pathology – protrusion of the teeth of the front of the jaw (5 children) and a distal deep bite (3 children). In 71% of lesions, destructive forms of periodontitis were most often diagnosed in the maxillary incisors.

Conclusion. Untimely seeking help and the lack of dynamic monitoring of injured teeth are the main reasons for the development of post-traumatic periodontitis. The clinical course of periodontitis is peculiar – chronic granulating periodontitis predominates, the inflammatory process in periodontal tissues in childhood is characterized by rapidly progressive destruction of bone tissue. Malocclusion can be a risk factor for tooth injuries.

Key words: trauma, periodontitis, permanent teeth with incomplete root formation, clinic.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.09
УДК 616.831-001;612.825.

ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА: МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА НАУКОВІ АСПЕКТИ
Огляд

Зябліцев С.В. (https://orcid.org/0000-0002-5309-3728)
Панова Т.І. (https://orcid.org/0000-0002-0298-802X)
Колеснікова С.В. (https://orcid.org/0000-0003-0345-705X)
Нагорний О.В. (https://orcid.org/0000-0002-8271-5151)

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
zsv1965@gmail.com

Резюме. У огляді надано сучасні дані щодо медико-соціальної значущості та наукових аспектів черепно-мозкової травми (ЧМТ), зокрема – процесів нейрозапалення та розвитку аутоімунних реакцій. За результатами аналізу відкритих літературних джерел (база даних PumMed), встановлено, що серед осіб працездатного віку ЧМТ посідає перше місце в структурі летальності, що в Україні в 2-3 рази перевищені аналогічні показники економічно розвинутих країн. Щорічно ЧМТ обходиться світовій економіці приблизно в 400 мільярдів доларів США, що становить 0,5% від валового світового продукту. З наукової точки зору, ЧМТ можна розглядати як безперервний, можливо, довічний процес, який впливає на системи декількох органів і може бути причиною травматичної хвороби. Виділено основні патогенетичні механізми ЧМТ, що послідовно змінюють один одного (некроз, аксональне пошкодження, гліоз/мікрогліоз, апоптоз, демієлінізація та нейродегенерація).

Ключові слова: черепно-мозкова травма, патогенез, нейрозапалення.

Серед осіб працездатного віку черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце в структурі летальності, що в Україні в 2-3 рази перевищує аналогічні показники економічно розвинутих країн [9]. Щорічна захворюваність на ЧМТ оцінюється в 50 мільйонів випадків в усьому світі [28]; приблизно половина населення Землі протягом життя має епізоди ЧМТ [22]. У США щорічно реєструється близько 50-75 тис. летальних наслідків ЧМТ, в країнах Європи госпіталізують з приводу ЧМТ 150-200 пацієнтів на 100.000 населення, 14-30 з яких гинуть [31]. У Великобританії це найпоширеніша причина смерті та інвалідності серед людей у віці до 40 років [33]. За даними 2019 року, летальність пацієнтів з тяжкою ЧМТ протягом 30 днів склала 25,9%, протягом трьох місяців – 56,1% [20]. Серед пацієнтів відділення інтенсивної терапії (Утрехт, Нідерланди) з помірною або важкою ізольованою ЧМТ смертність в гострому періоді склала 33% [27]. За даними багатоцентрового японського дослідження [45], проведеного протягом 2004-2015 років (236.698 пацієнтів), з більш високою внутрішньолікарняною смертністю при ЧМТ незалежно були пов'язані: похилий вік, чоловіча стать, більш високий ступінь тяжкості травми, менший бал за шкалою коми Глазго, наявність супутніх захворювань (застійна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, цироз печінки і гематологічні порушення), а також гіпотонія після прибуття до лікарні, субдуральний крововилив, контузії і перелом склепіння черепа.

Економічні витрати, що обумовлені тимчасовою непрацездатністю, інвалідністю або смертністю при ЧМТ, набагато перевищують такі при багатьох інших захворюваннях. Щорічно ЧМТ обходиться світовій економіці приблизно в 400 мільярдів доларів США, що становить 0,5% від валового світового продукту [33].

У 2012 році у Євросоюзі було виявлено 1.375.974 випадків (дані з 24 країн) і 33.415 випадків смерті (25 країн), пов'язаних з ЧМТ [34]. Сумарна скоригована за віком частота випадків ЧМТ склала 287,2 на 100.000, а сумарна скоригована за віком смертність склала 11,7 на 100.000. ЧМТ викликала 37% всіх пов'язаних з травмами смертей в аналізованих країнах. Екстраполяція результатів показала 56.946 смертей, пов'язаних з ЧМТ і 1.445.526 випадків ЧМТ в 2012 році в Європейському Союзі (населення 508,5 млн. осіб) і близько 82.000 смертей і близько 2,1 мільйона випадків ЧМТ у всій Європі (населення 737 мільйонів).

Велика питома вага черепно-мозкового травматизму, висока летальність й інвалідизація потерпілих, фактичне зростання кількості нейротравм, зміна соціального складу потерпілих і невтішні дані довгострокових прогнозів, безумовно, виводять дану проблему в Україні в розряд пріоритетних [9]. Травма головного мозку в загальній структурі смертності в Україні складає 3,14 %, але післяопераційна смертність зростає до 26,7 % [7]. Не зважаючи на варіабельність частоти ЧМТ у різних містах України, загалом спостерігається зростання частоти черепно-мозкових ушкоджень [1].

У класифікації наслідків ЧМТ виділяють 27 клінічних форм [14]. Їх умовно можна поділити на дві категорії: 1) ті, які мають чітко окреслену нейроморфологічну основу і є об'єктом нейрохірурга –

посттравматична хронічна гематома, субдуральна гігрома, гідроцефалія, кіста, оболонково-мозкові рубці, поренцефалія; 2) різні клінічні синдроми, що спостерігаються невропатологами – цереброваскулярні порушення, вегетативні дисфункції, лікворна гіпертензія або гіпотензія, епілептичний синдром. Остання категорія нерідко супроводжується неврозоподібними, психопатологічними і соматичними порушеннями. Так, синдром вегетативної дистонії зустрічається в 62 % хворих, вегетовісцеральні пароксизми – у 33 %, астенічний синдром – у 59 %, лікворна гіпертензія – у 48 %, вестибулопатії – у 26 %. Найбільш частотним клінічним симптомом є цефалгія, яка суттєвим образом не тільки змінює якість життя пацієнтів з ЧМТ, але й має певні труднощі щодо її лікування.

Таким чином, ЧМТ є важливою соціальною проблемою, оскільки призводить до усунення найбільш працездатної (в більшій кількості випадків) частини суспільства на тривалий час, а в подальшому і – можливої інвалідизації, навіть у дуже віддаленому після травматичного ушкодження періоді.

Періодизація травматичної хвороби при ЧМТ

Системний підхід, заснований на категоріях загальної патологічної фізіології, таких як хвороба, патологічний процес, патологічний стан, реакції адаптивні і патологічні, симптоми і їхні сукупності – синдроми, завжди був сильною стороною вітчизняної медичної науки [4].

Під хворобою сьогодні розуміють порушення життєдіяльності організму, тобто його звичайних взаємин із навколишнім середовищем, що виникає в результаті впливу екстремальних факторів або змін здатностей самого організму адекватно реагувати на впливи середовища (його реактивності), що виявляються у складному комплексі реакцій, які мають кінцевою метою збереження життя індивіда і відновлення порушених функцій і структур [13]. Сучасна концепція травматичної хвороби (ТХ) включає всі процеси, що виникають при важких механічних ушкодженнях і розвиваються згодом, розглядає їх у взаємозв'язку і наступності, ранжирує і з'ясовує співвідношення між різними патологічними процесами, визначає ймовірний подальший розвиток ускладнень, як і ймовірність, і можливість їхньої ліквідації.

Як і при інших видах ушкоджень, при ЧМТ формується ТХ, під якою, на думку вчених, треба розуміти патологічний процес, який запускається ушкоджувальним впливом механічної енергії на головний мозок і характеризується – при розмаїтості клінічних форм – єдністю етіології, пато- і саногенетичних механізмів розвитку і виходів [6]. Перебіг ТХ при ЧМТ – це розгорнутий у часі процес, різний за своїми пато- і саногенетичними механізмами, клінічними проявами, варіантами можливих ускладнень, рівнем соціально-побутової адаптації.

Відповідно до загальноприйнятої думки [13], у перебігу ТХ можуть бути виділені чотири періоди: період гострої реакції на травму (до двох діб), період ранніх (до двох тижнів) та пізніх (кілька місяців) проявів та період реабілітації (місяці-роки). Позначення першого періоду ТХ словом «гострий» саме по собі сигналізує про небезпеку і націлює на увагу до нього клініцистів [3]. Саме в цьому періоді закладаються основні причинно-наслідкові відношення, які визначають подальший розвиток хвороби, її тяжкість і виходи, що дає підставу акцентувати увагу не тільки на клінічному, але і на патогенетичному значенні цього періоду. У зв'язку з цим, В.М. Єльський запропонував позначити перший період ТХ як «критичний». Оскільки ранні прояви ТХ починаються із самого початку її розвитку, тобто з початку дії механічного фактора на організм, другий період доцільно називати «посткритичним». Період пізніх проявів, що включає репаративні і відновлювальні процеси або явища їхньої недостатності, доцільно характеризувати як «реабілітаційний».

Травматичний шок при ізольованій ЧМТ зустрічається досить рідко (до 2 % випадків) [15]. Його розвитку сприяє наявність ран покривів голови, вдавлених переломів черепа, особливо у ділянці венозних синусів головного мозку, переломів основи черепа. Крім основних патологічних процесів, що викликають формування шоку (крововтрата, подразнення твердої мозкової оболонки і потужна больова аферентація), важливе значення має безпосереднє ушкодження стовбурових відділів головного мозку внаслідок первинної їх травми або вторинної дислокації й обмеження стовбура при гострих внутрішньочерепних гематомах. Відмінностями шоку при ЧМТ є його перебіг на фоні порушеної свідомості, нормо- або брадикардії, розладів зовнішнього дихання, різної осередкової неврологічної симптоматики, нормо- або гіпертермії.

На думку дослідників [11], виділяють такі періоди ТХ при ЧМТ:

1) інтенсифікація обмінних процесів – «пожежа обміну»;
2) розвиток енергетичного дефіциту в нервовій тканині;
3) розвиток процесів клітинної інтоксикації і вторинно зумовлених структурних змін;
4) становлення посттравматичного гомеостазу: а) у режимі сталого гомеостазу; б) у режимі напруги і наступного виснаження активності адаптаційних систем із формуванням віддалених прогресуючих наслідків.

Перша фаза ТХ при ЧМТ настає відразу після дії травматичного фактора і становить «вибух» катаболічних реакцій [10]. Негайно відбуваються посилений викид катехоламінів, глюкокортикоїдів, вазопресину, що приводить до збільшення витрат глюкози, глікогену, жирів і частково білків для покриття енергетичних потреб організму. Активація ренін-ангіо-

тензин-альдостеронової системи забезпечує збереження позаклітинної рідини і її складу. У проміжну фазу відбуваються підвищення активності залоз внутрішньої секреції, збільшення діурезу, посилення перистальтики кишок. Третя (анаболічна) фаза триває від 3 до 12 тижнів. Збільшується виділення анаболічних гормонів, стає позитивним баланс азоту і калію, збільшується м'язова маса. Однак, є думка, якщо клінічна симптоматика при ЧМТ регресує значно раніше, то «морфологічного» видужання не відбувається, спостерігається лише часткова компенсація морфологічних порушень [12].

На думку дослідників, ЧМТ – це хронічне захворювання, яке відповідає визначенню ВООЗ за однією або кількома з ознак: воно є постійним, викликаним незворотними патологічними змінами, вимагає спеціальної підготовки пацієнта до реабілітації і/або може зажадати тривалого періоду догляду та лікування [35]. ЧМТ збільшує довгострокову смертність, скорочує тривалість життя, що пов'язано зі збільшенням числа епілептичних нападів, розладів сну, нейродегенеративних захворювань, нейроендокринної дизрегуляції і психічних захворювань, а також неневрологічних розладів, таких як сексуальна дисфункція, нетримання сечового міхура і кишечника, а також системна метаболічна дерегуляція.

Таким чином, ЧМТ – це безперервний, можливо, довічний процес, який впливає на системи декількох органів і може бути причиною ТХ.

Механізми виникнення ЧМТ

Відповідно до класифікації закритих ЧМТ, запропонованої французьким хірургом J. Petit ще у 1774 році, виділяють струс, забій і стискання. При струсі і забої ушкодження мозку зумовлене його вібрацією, що виникає в момент удару по голові (вібраційна молекулярна теорія). Вібрації концентруються також і в зоні протиудару, де викликають ушкодження мозку. Велике значення мають субмікроскопічні молекулярні зміни, які у деяких випадках, навіть за відсутності морфологічних змін, можуть спричинити смерть.

Комплекс таких первинних факторів, як ударна хвиля, що поширюється від місця ушкодження через мозок до протилежного полюса зі швидкими перепадами тиску в місцях удару і протиудару, гідродинамічний удар, явище кавітації, ударний ефект деформації черепа, переміщення і ротація масивних півкуль великого мозку відносно більш фіксованого стовбура за наявності енергії прискорення-уповільнення характеризують біомеханіку деструктивного впливу на тканини мозку при ЧМТ.

Згідно з сучасною клінічною класифікацією, виділяють сім видів черепно-мозкової травми: струс мозку, забої мозку легкого, середнього та тяжкого ступеня, дифузне аксональне пошкодження мозку та стиснення мозку на фоні його забою (гострі внутрішньочерепні гематоми, гідроми, вдавлені переломи кісток склепіння черепа) або без забою (хронічні субдуральні гематоми, гідроми) [2].

Первинні ушкодження є пусковим механізмом розвитку вторинних інтра- і екстракраніальних факторів ушкодження мозку [6]. До інтракраніальних механізмів ушкодження мозку при ЧМТ відносять стискання мозку внутрішньочерепними гематомами (епісубдуральними і внутрішньомозковими); порушення гемо- і ліквороциркуляції, що зумовлені субарахноїдальними і внутрішньо-шлуночковими крововиливами; набухання мозку внаслідок набряку, гіперемії або венозного повнокров'я; внутрішньочерепну інфекцію (менінгіт, енцефаліт, абсцес); гідроцефалію [48]. До вторинних екстракраніальних механізмів відносять: гіпоксемію, артеріальну гіпотензію, анемію, порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), функціонування нейрогуморальних систем.

Підвищення внутрішньочерепного тиску викликає формування набряку і набухання головного мозку, а гідродинамічні розлади, у свою чергу, викликають розлади кровообігу, ліквороциркуляції, метаболізму і функціональної активності головного мозку, формується замкнуте порочне патологічне коло, характерне для ЧМТ [6]. У ряді випадків після ЧМТ розвивається посттравматична енцефалопатія [16]. Тяжкість її не завжди залежить від ступеня тяжкості перенесеної ЧМТ – навіть струс мозку може приводити до розвитку атрофічних процесів, наростання неврологічної симптоматики, появи пароксизмальних розладів свідомості.

Патогенетичні механізми ЧМТ

Пошкодження головного мозку складається з двох фаз: первинне і вторинне ушкодження. Первинне механічне пошкодження відбувається під час травматичного інциденту, вторинна фаза є багатофакторним процесом, який розпочинається під час впливу і розвивається протягом послідовних підгострих фаз до одужання. Ця вторинна фаза включає в себе різноманітні клітинні реакції і складні каскади нейрохімічних і нейрометаболічних подій, спрямованих на відновлення гомеостазу (рис. 1). Послідовність подій, що відбуваються після травми мозку, складається з некрозу, аксонального пошкодження, гліозу/мікрогліозу, апоптозу, демієлінізації та нейрорегенерації. Хоча ці події відбуваються послідовно, деякі з них з часом перетинаються.

Безпосередньою причиною первинної фази є механічне пошкодження яке має необоротний характер, включає руйнування клітин й пошкодження судин; проявляється контузією мозку, внутрішньочерепними крововиливами, дифузним аксональним пошкодженням [38]. Ключова роль на цьому етапі належить кальпаїну (член широкого сімейства цитозольних нейтральних Ca2+-активованих цистеїнових протеаз), який розрі-

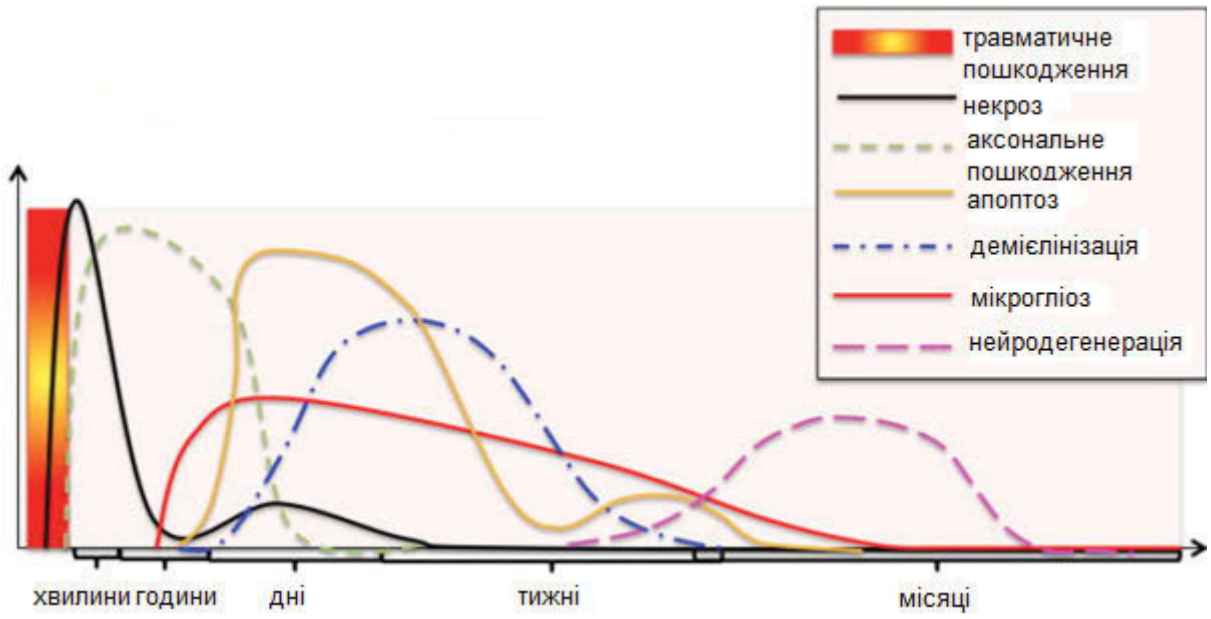


Рис. 1. Динаміка розвитку патологічних процесів (за максимальним приростом концентрації білкових маркерів у крові) при ЧМТ (за Nokkari A. et alt., 2018 [38]).

зає внутрішньоклітинні білки і запускає, таким чином, нейродегенерацію і апоптоз. Дія кальпаїну практично необоротна, що й визначає кальцієві механізми нейронального пошкодження при ЧМТ.

Вторинна фаза включає каскади нейрохімічних і нейрометаболічних подій, апоптоз нейронів у відділених ділянках мозку; опосередковується каспазами і проявляється внутрішньочерепною гіпертензією, набряком і гіпоксією мозку [38].

Для розуміння патофізіологічної сутності різноманітних явищ при ТХ суттєвим є виділення сприятливого (компенсованого) і несприятливого (декомпенсованого) перебігу ЧМТ [3, 49]. При сприятливому перебігу спостерігається повне або майже повне клінічне врівноважування зумовлених ЧМТ патологічних зрушень; при несприятливому – розвиваються клінічні прояви спайкових, рубцевих, атрофічних, гемоліквороциркулярних, нейрогормональних, вегетовісцеральних, аутоімунних та інших процесів.

Украй несприятливим проявом зниження енергетики нейрона є порушення роботи енергоємної К+-Na+-АТФази. У результаті відбувається вихід К+ із клітини і внутрішньоклітинне входження Na+ по градієнту концентрації, що сприяє посиленню набряку мозку. За даними авторів, низький рівень натрію у крові був значущим для 30-денної смертності постраждалих з тяжкою ЧМТ, а високий рівень натрію – для несприятливого результату через 3 місяці, з чого можна заключити, що коливання рівню у крові цього електроліту у обидві боки є несприятливими [20]. За даними [39], шанси післяопераційної смерті протягом 24 годин після ЧМТ збільшувалися при високому рівні глюкози в крові, гіпернатріємії та ацидозі. Найбільш поширеним електролітним дисбалансом при ЧМТ була гіпокаліємія.

Посттравматичне аксональне ушкодження є результатом персистуючого ушкодження ретроградного аксонального транспорту, яке починається вже в перший день після травми, а також прогресивного накопичення і дефосфорилування нейрофіламентів в ушкоджених аксонах [16]. Із перших хвилин травматичного впливу наявна експресія mRNA кальпаїну, що запускає протеоліз в аксональних фрагментах. Системна демієлінізація є наслідком валерівської або ретроградної дегенерації. Вона спостерігається у віддаленому періоді ЧМТ і складає морфологічну основу дифузійного аксонального ушкодження. Відзначено накопичення в аксонах специфічного білка – амілоїду-бета, що є наслідком посттравматичного посилення експресії гена APP695, який кодує синтез білка-попередника [29].

Причиною формування травматичного набряку мозку при ЧМТ є підвищення судинної проникності ГЕБ і вихід плазми та її компонентів у міжклітинний простір [15]. При цьому рух утвореної набрякової рідини спрямований з осередку ушкодження мозку (де тканинний тиск вище) в підлеглу білу речовину, в якій і відбувається її поширення. Патоморфологічно при вазогенному набряку виявляються дрібні точкові крововиливи, зумовлені ушкодженням ГЕБ. При поширенні періфокального вазогенного набряку може утворитися частковий або півкульний травматичний набряк мозку. Можливе поєднання процесів набрякання (гіперемії) мозку і вазогенного набряку при осередковій травмі.

Підвищення проникненості ГЕБ та набряк мозку пов'язаний із зменшенням експресії основних білків

щільних міжклітинних контактів – окклюдіна, клаудина-5 і ZO-1 після експериментальної ЧМТ [21]. Крім того, відмічено збільшення експресії проапоптотичного білка Bax і каспази 3, тоді як рівень антиапоптотичного білка Bcl-2 знижується, що супроводжувалося збільшенням загального окислювального статусу і рівню окислювального стресу при зниженні загального антиоксидантного статусу. Ключову роль в патофізіології ЧМТ автори [21] надають HMGB-1 (High-mobility group protein B1) – білку з групи ядерних негістонових білків, який грає роль у запаленні як цитокіновий медіатор. HMGB1 секретується активованими макрофагами і моноцитами і може вивільнятися при некрозі клітин і тканин та зв'язуватися з рецептором вродженого імунітету TLR4, що призводить до секреції цитокінів макрофагами і подальшої запальної реакції.

Механізмом виникнення цитотоксичного набряку є порушення осморегуляції клітин мозку, що залежить від функціонування Na+/K+-насоса [16]. Основу первинно-церебральної циркуляторної гіпоксії складає відсутність або зменшення мозкового кровообігу; вторинну гіпоксію зумовлює порушення мозкового кровообігу не тільки в зоні ушкодження, але і на віддаленні у ділянці мозкового стовбура внаслідок набряку мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, дислокації мозку, порушень судиннорухового центра. При цій формі прогресує ацидоз мозкової тканини і внутрішньоклітинний набряк, виснажується пул макроергів. Усі ці процеси спричиняють інтенсифікацію процесів ушкодження клітинних мембран, і в першу чергу – перекісного окислення ліпідів (ПОЛ).

Дія локальних факторів відображається на клітинному або тканинному рівнях, реалізація яких обумовлює розвиток вторинних ушкоджень мозку. Взаємодія локальних та системних факторів ушкодження представлена на рисунку 2.

Патогенетична роль нейрозапалення при ЧМТ

Нейрозапалення є одним із основних компонентів патогенезу ЧМТ; на сучасному етапі продовжуються дослідження реакцій імунної системи та пошук відповідних фармакологічних засобів лікування [8, 49]. До віддалених наслідків ЧМТ дослідники включають стійке нейрозапалення, яке сприяє подальшій нейродегенерации і підвищенню ризику хвороби Альцгеймера, ймовірно, через неправильне згортання Tau-протеїну (Tau-патія).

ЧМТ викликає виразну запальну відповідь, що сприяє погіршенню результатів у пацієнтів, включно із смертністю. При ЧМТ показана підвищена активність цитокінів IL-6, IL-8 і CCL2 [42, 49]. За даними чотирнадцяти незалежних досліджень, що було підсумовано, підвищення рівнів у крові IL-6, IL-1, IL-8, IL-10 і TNFα було пов'язано з гіршими наслідками тяжкої ЧМТ [40]. Підвищення рівня IL-10 у сироватці крові корелює з несприятливим результатом при тяжкій ЧМТ [19].

Рис. 2. Клітинні та молекулярні механізми ЧМТ за M. Rovegno (2012) у нашій модифікації [41]. MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, TGF-β – transforming growth factor-β, TNFα – tumor necrosis factor-α, IL-1β – Interleukin-1β

При ЧМТ може відбуватися і дизрегуляція імунної відповіді під впливом наступних чинників: 1) активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи; 2) активації симпатичної нервової системи; 3) дисбалансу антиоксидантної та оксидантної систем [3].

Первинне пошкодження нервової тканини при ЧМТ і наступні вторинні пошкодження призводять до локального і системного вивільнення ендогенних медіаторів у вигляді молекулярних фрагментів, асоційованих з пошкодженням – DAMPs [24]. Розпізнавання DAMPs вродженою імунною системою викликає як інтенсивну прозапальну, так і супутню протизапальну імунні відповіді [25]. У той час, як надмірне запалення сприяє розвитку та поширенню вторинних ушкоджень нервової тканини за межами первинних травматичних вогнищ, протизапальна реакція призводить до системних порушень імунної системи, що призводить до поліорганної недостатності і смерті [43, 49].

Деякі з численних DAMPs, що вивільняються після травми, запускають збірку внутрішньоклітинних мультипротеїнових комплексів – інфламмасом, які беруть активну участь у розвитку ЧМТ [36] і активацію внутрішньоклітинних каспаз. Для активації запалення потрібні два сигнали [18]): перший призводе до транслокації фактора транскрипції NF-κB та сприяє експресії про-IL-18 та про-IL-1β. Другий сигнал опосередковується NOD-подібними рецепторами – NLR (NLRP3, AIM2 або NLRP1), які активують каспазу-1 із залученням або без адаптерного білка ASC. Активована каспаза-1 призводить до формування інфламмасоми та секреції зрілих форм IL-18 та IL-1β та до вивільнення протеїне високої мобільності HMGB1. Крім того, інфламмасоми запускають специфічну прозапальну загибель клітин (піроптоз) шляхом вивільнення IL-1 і IL-18. Інфламмасоми, головним чином NLRP3, NLRP1 і AIM2, беруть участь в генерації пошкодження тканин і імунної дисфункції після ЧМТ. Гіперпродукція активних форм кисню в процесі окислювального метаболізму призводить до модифікації ДНК, експресії і синтезу білків, зокрема c-fos, які спричиняють апоптоз. Однією з первинних реакцій генома у відповідь на стрес є індукція білка теплового шоку – Heat shock proteins (Hsp). Вплив Hsp на стабілізацію індукованого гіпоксією фактора – Hypoxia-inducible factor (HIF) забезпечує активацію процесів проліферації, апоптозу, ангіогенезу в умовах ішемії [16].

Експресія генів раннього реагування і синтез стрес-білків також безпосередньо пов'язані з експресією генів індукторів апоптозу – одного з варіантів програмованої клітинної смерті [26]. Активація апоптозу має певне відношення до визначення тяжкості ЧМТ. Так, встановлено, що рівень ефекторної каспази-3 в сироватці крові протягом першого тижня ЧМТ був нижчим у тих постраждалих, що вижили і міг передбачити 30-денну смертність [31].

Ще одним шляхом активації апоптозу при ЧМТ є суперекспресія RIP3 в нейронах, що показано для гіпокампу мишей [30]. RIP3 (протеїнкіназа, яка взаємодіє з рецептором – Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3) є компонентом сигнального комплексу рецептору TNFα, який може індукувати апоптоз та слабо активувати фактор транскрипції NF-κB [46]. У мишей після ЧМТ спостерігалася когнітивна дисфункція і активація гліальних клітин, які були значно ослаблені за допомогою RIP3-нокауту, що супроводжувалося зниженням інтенсивності запалення, окислювального стресу, блокуванням NLRP3, каспази-1 та апоптозу.

Розвиток нейрозапалення має певні особливості та включає вивільнення клітинних та плазмових медіаторів, підвищення проникненості судинної оболонки головного мозку, активацію та міграцію імунних клітин у зону ураження [47]). DAMPs, дволанцюжкові (ds) ДНК, РНК та нейробілки, у тому числі S100B, надають тригерні сигнали резидентним клітинам, активують гуморальні та клітинні каскади. Це стимулює імунокомпетентні клітини ЦНС (резидентну мікроглію та астроцити) та рекрутує периферичні моноцити за допомогою рецепторів розпізнавання (TLR). Секреція цитокінів, хемокінів та інших потужних хемотаксичних речовин (включаючи білки комплементу) викликає рекрутинг у паренхіму мозку нейтрофілів та моноцитів, які мають прямий цитотоксичний ефект. Постійне вивільнення цитокінів ініціює тривалий запальний процес, який дозволяє динамічно змінювати фенотип макрофагів та мікроглії з М1 (класична активація) на М2 (альтернативна активація). На тлі хронічного запалення стає можливим розвиток аутоімунізації проти мозкових антигенів [49].

Особливостями головного мозку є наявність ГЕБ, який обмежує контакт клітин крові і нервової тканини, відсутність класичної лімфатичної системи та захист нейронних антигенів від імунного нагляду. Власними імунними клітинами ЦНС є мікроглія, але ж імунокомпетентні функції притаманні також іншим гліальним клітинам (астроцити та олігодендроцити), а також нейронам [32]. Активовані резидентні клітини ЦНС у поєднанні з мігруючими запальними клітинами з периферичної крові утворюють складну імунну мережу, метою ініціації якої є захист мозку, але це може призвести й до шкідливих наслідків для ЦНС [37]. Триваюча нейрозапальна реакція може сприяти посиленню набряку, клітинної загибелі та руйнуванню ГЕБ, розвитку нейродегенерації.

Ключовим моментом щодо розвитку аутоагресії при ЧМТ є порушення ГЕБ, яке призводе до лейкоцитарної інфільтрації, розвитку імуносупресії або надмірної активації імуноцитів [17]. При вивченні змін імунного статусу у постраждалих в гострому періоді важкої ЧМТ у більшості пацієнтів після короткочасного підвищення хелперно-індукторної активності відбувається її пригноблення, що розвивається паралельно із зниженням активності ефекторної ланки клітинного імунітету [8]. Порушення ГЕБ призво-

дить до лейкоцитарної інфільтрації, розвитку імуносупресії або надмірної активації імуноцитів (рис. 3). Підвищення його проникності, лейкоцитарна інфільтрація ушкоджених тканин мозку, генерація прозапальних цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти, активація системи комплементу запускають системну імунну відповідь. Імуносупресія, в свою чергу, уповільнює перебіг відновлення після травми.

При ЧМТ, особливо з тяжкими наслідками, відбувається стресове перенапруження центральних механізмів регуляції імуногенезу, останнє найбільш виражене у пацієнтів з несприятливим результатом травми і є одним з чинників, що обумовлює розвиток гнійно-запальних ускладнень [5].

Внесок нейтрофільної інфільтрації у розвиток вторинного пошкодження, що виникає після ЧМТ, залишається спірним. Хемокіни, які регулюють міграцію нейтрофілів через сигнальні рецептори Cxcr2, помітно підвищені при ЧМТ і пов'язані з розвитком вторинної альтерації: у роботі дослідників показано суттєве зменшення інфільтрації нейтрофілами при наявності Cxcr2-дефіциту через 12 годин

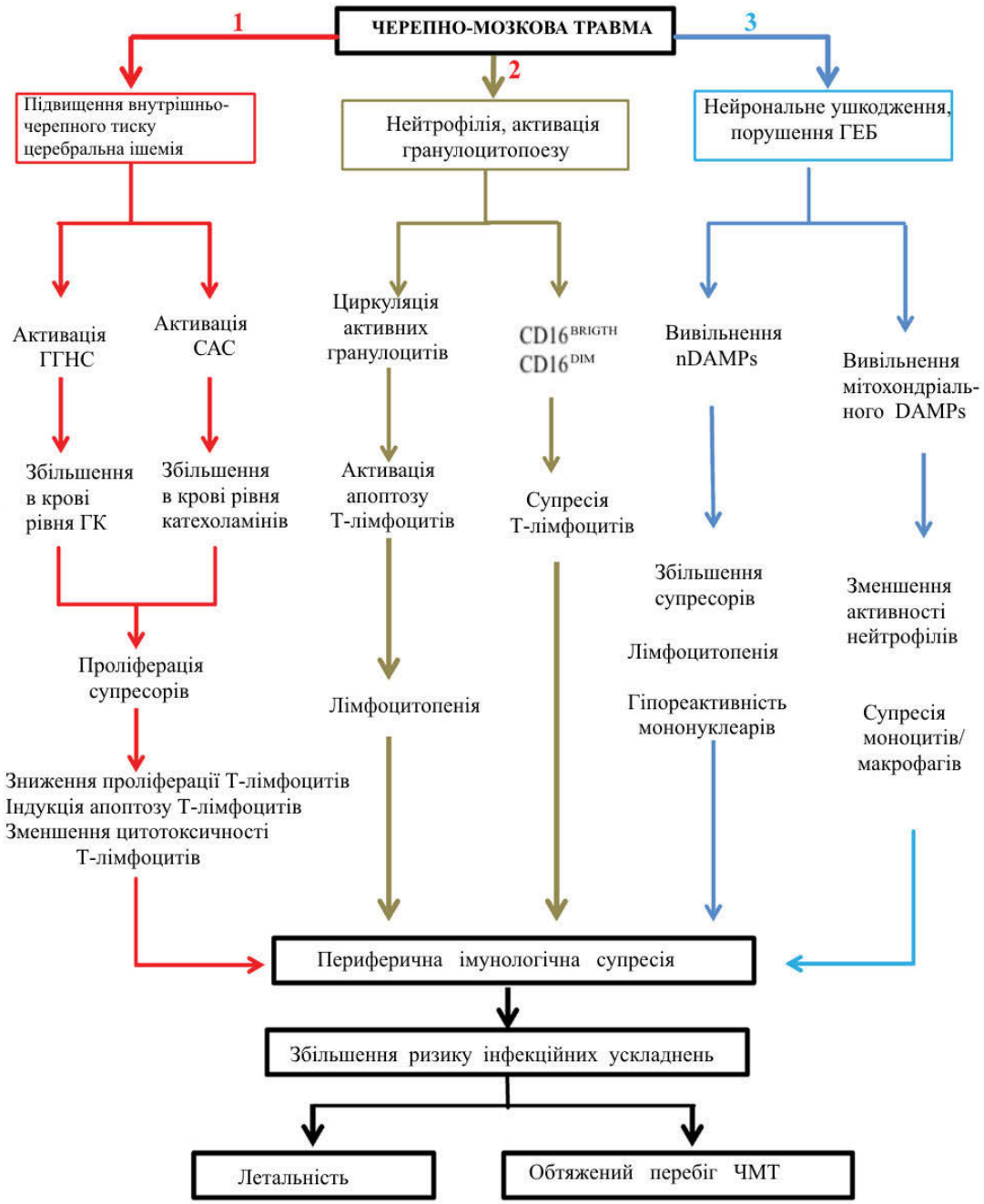


Рис. 3. Патогенетичні механізми імуносупресії при ЧМТ (за J. Hazeldine et alt., 2015) [23]. ГНГС – гіпоталамо-нейрогіпофіарна система; САС – симпато-адреналова система; ГК – глюкокортикоїди; CD16BRIGTH/CD16DIM – субпопуляції нейтрофілів з супресивними властивостями

та 7 діб після ЧМТ, не зважаючи на зростання рівня СХС-хемокінів, що викликають хемотаксис нейтрофілів до пошкодженої кори головного мозку [44].

Більшість імунних реакцій носять фізіологічний, саногенетичний характер: підвищується сенсибілізація лейкоцитів до мозкового антигену, змінюється співвідношення імунорегуляторних клітин, протимозкові антитіла (ПМА) зв'язуються з мозковими антигенами, утворюють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) [49]. Але в певних умовах у деяких пацієнтів імунні реакції набувають патогенного, аутоагресивного характеру, що посилює і без того важкий перебіг ЧМТ, викликають ускладнення та погіршують перебіг посттравматичного періоду.

За даними Е.Р. дослідників, у гострому періоді різко активується вроджена імунна система, тоді як реакції адаптивної імунної системи відіграють важливу роль в хронічній фазі, про що свідчать Т-клітинні аутоімунні реакції до нейроспецифічних білків [47].

Слід мати на увазі, що не всяка деструкція нервової тканини і не всякий контакт антигенів мозкової тканини з імунокомпетентною системою веде до розвитку аутоіммунних процесів, але зниження захисно-компенсаторних можливостей, генетичні перебудови та порушення імунологічного гомеостазу можуть сприяти розвитку аутосенсибілізації. Визначення рівнів нейроспецифічних білків (основного білку мієліну, S-100) та наявність антитіл до них підтверджують активність аутоімунних запальних процесів в крові постраждалих в різні терміни захворювання [5].

Таким чином, встановлено, що серед осіб працездатного віку ЧМТ посідає перше місце в структурі летальності, що в Україні в 2-3 рази перевищує аналогічні показники економічно розвинутих країн. Щорічно ЧМТ обходиться світовій економіці приблизно в 400 мільярдів доларів США, що становить 0,5% від валового світового продукту. З наукової точки зору ЧМТ можна розглядати як безперервний, можливо, довічний процес, який впливає на системи декількох органів і може бути причиною травматичної хвороби. Виділено основні патогенетичні механізми ЧМТ, що послідовно змінюють один одного (некроз, аксональне пошкодження, гліоз/мікрогліоз, апоптоз, демієлінізація та нейрорегенерація).

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 10.06.2019
Після доопрацювання / Revised: 21.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Guk A.P. [Clinical and epidemiological characteristics of traumatic brain injury in Ukraine for 1999-2008] // Ukraine. Nation's health. 2011; 2: 52-6. [in Ukrainian]. Mode access: file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/Uzn_2011_2_9%20(1).pdf
2. Humanenko E.K., Nemchenko N.S., Badalov V.I. [Pathobiochemical features of severe combined traumatic brain injury] // Bulletin of the Russian military med. academies. 2000; 1: 46-50. [in Russian]
3. Yelsky V.N., Zyablitsov S.V. [Neurohormonal regulatory mechanisms in traumatic brain injury] – Donetsk: New World; 2008. 240 p. [in Russian] Mode access: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=EC&P21DBN=EC&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=I=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%92%D0%90697127$
4. Yelsky V.N., Kardash A.M., Gorodnik G.A. [Pathophysiology, diagnosis and intensive care of severe traumatic brain injury] / Ed. Cherniy. – Donetsk: New World, 2004. 200 p. [in Russian]
5. Zyablytsev S.V., Chernobrivtsev P.A., Korovka N.J. [Dynamics of markers of post-traumatic and autoimmune damage in traumatic brain injury] // Neurosciences: theoretical and clinical aspects. 2013; 9(1-2): 17-20. [in Ukrainian].
6. Lichterman L.B. [Traumatic brain injury]. – M.: Medical newspaper, 2003: 357 p. [in Russian]. Mode access: https://www.twirpx.com/file/995115/
7. Lyovkin O.A., Goldovsky B.M., Serikov K.V. [Analysis of the special teams of emergency (medical) medical assistance suffered from severe traumatic brain injury] // Medicine urgent. states. 2014; 7: 118-20. [in Ukrainian]. Mode access: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=Medns_2015_7_18
8. Mamytova E.L. [Features of immune disorders in the acute period of traumatic brain injury] // Bulletin of Avicenna. 2013; 4: 72-6. [in Russian]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-narusheniya-i-ih-terapiya-u-patsientov-s-cherepno-mozgovoy-travmoy/viewer
9. Pedachenko E.G., Semisalov S.Y., Yelsky V.N., Kardash A.M. [Clinical epidemiology of traumatic brain injury]. - Donetsk: Apex; 2002. 156 p. [in Russian] http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Vismorf_2014_2_19.pdf
10. Romodanov A.P., Kopiev O.V., Pedachenko E.G., Parkhomets V.P., etc. [Pathogenetic substantiation of periods of traumatic brain disease] // Neurosurgery Issues. 1990; 6: 10-3. [in Russian]
11. Romodanov AP, Lisyaniy NI. [Traumatic brain injury and immunological reactivity of the body]. - Kiev: Health's, 1991. 150 p. [in Russian]
12. Sarkisov D.S. [The ratio of structural and functional changes in the dynamics of the pathological process] // Soviet medicine. 1982; 4: 58-62. [in Russian]
13. [Combined mechanical injury. Terminology and classification of mechanical damage: (Training manual)] / Bagnenko SF (ed.). SPb.: Research Institute of Ambulance them. I.I. Janelidze, 2001; 1: 1-36. [in Russian]
14. Taitslin V.I. [Closed craniocerebral trauma and its consequences] // Intern. med. journal. 2002; 8(1-2): 58-62. [in Russian]

15. Cherniy V.I., Kardash A.M., Gorodnik G.A. [Diagnosis and treatment of edema and swelling of the brain]. - Kiev: Health's; 1997. 228 c. [in Russian]
16. Cherniy T.V. The concept of pathogenetic neuroprotection of the infected brain (clinical-experimental doslezhennya) [disertatsiya]. Lugansk. 2013. 320 c. [in Ukraine]
17. Arima Y., Harada M., Kamimura D. et al. Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier // Cell. 2012; 148 (3): 447-57. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.022
18. Bortolotti P., Faure E., Kipnis E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma // Front Immunol. 2018; 9: 1900. doi: 10.3389/fimmu.2018.01900. eCollection 2018.
19. Deepika A., Devi B.I., Shukla D., Sathyaprabha T.N., Christopher R, Ramesh SS. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study of Interdependency of Inflammatory Markers and Heart Rate Variability in Severe Traumatic Brain Injury // J Neurotrauma. 2018; 35(10): 1124-31. doi: 10.1089/neu.2017.5151.
20. Dolmans R.G.F, Hulsbergen A.F.C, Gormley W.B, Broekman M.LD. Routine blood tests for severe traumatic brain injury: can they predict outcomes? // World Neurosurg. 2020. 136: e60-e67. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.086.
21. Evran S., Calis F., Akkaya E., Baran O., Cevik S., Katar S., Gurevin E.G., Hanimoglu H., Hatiboglu M.A., Armutak E.I., Karatas E., Kocyigit A., Kaynar M.Y. The effect of high mobility group box-1 protein on cerebral edema, blood-brain barrier, oxidative stress and apoptosis in an experimental traumatic brain injury model // Brain Res Bull. 2020. 154: 68-80. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.10.013.
22. Faul M., Wald M.M., Xu L., Coronado V.G.. Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006. - U.S. Department Of Health And Human Services. 2010 Mar.: 74 p. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/blue_book.pdf.
23. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic brain injury and peripheral immune suppression: primer and prospectus // Front. Neurol. 2015; 6:235. doi: 10.3389/fneur.2015.00235.
24. Hirsiger S., Simmen H.P., Werner C.M., Wanner G.A., Rittirsch D. Danger signals activating the immune response after trauma // Mediators Inflamm. 2012; 2012: 315941. doi: 10.1155/2012/315941.
25. Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma // Nat Immunol. 2018; 19 (4): 327-41.
26. Itoh T., Satou T., Nishida S., Tsubaki M., Imano M., Hashimoto S. Edaravone protects against apoptotic neuronal cell death and improves cerebral function after traumatic brain injury in rats // Neurochem Res. 2010; 35(2): 348-55. https://doi.org/10.1007/s11064-009-0061-2
27. Jochems D., van Wessem K.J.P., Houwert R.M., Brouwers H.B., Dankbaar J.W., van Es M.A., Geurts M., Slooter A.J.C., Leenen L.P.H. Outcome in Patients with Isolated Moderate to Severe Traumatic Brain Injury // Crit Care Res Pract. 2018; 2018: 3769418. doi: 10.1155/2018/3769418.
28. Khellaf A., Khan D.Z., Helmycorresponding A. Recent advances in traumatic brain injury // J Neurol. 2019; 266(11): 2878-89. doi: 10.1007/s00415-019-09541-4
29. Leclercq P.D., Stephenson M.S., Murray L. Simple morphometry of axonal Swellings can not be used in isolation for dating lesion after traumatic brain injury // J. Neurotrauma. 2002; 19 (10): 1183-92. DOI: 10.1089 / 08977150260337985
30. Liu Z.M., Chen Q.X., Chen Z.B., Tian D.F., Li M.C., Wang J.M., Wang L., Liu B.H., Zhang S.Q., Li F., Ye H., Zhou L. RIP3 deficiency protects against traumatic brain injury (TBI) through suppressing oxidative stress, inflammation and apoptosis: Dependent on AMPK pathway // Biochem Biophys Res Commun. 2018; 499(2): 112-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.150.
31. Lorente L., Martín M.M., González-Rivero A.F., Pérez-Cejas A., Argueso M., Ramos L., Solé-Violán J., Cáceres J.J., Jiménez A., García-Marín V. High Serum Caspase-Cleaved Cytokeratin-18 Levels and Mortality of Traumatic Brain Injury Patients // Brain Sci. 2019; 9(10). pii: E269. doi: 10.3390/brainsci9100269.
32. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels // Nature. 2015; 523(7560): 337-41. doi: 10.1038 / nature14432.
33. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D., Andelic N., Bell M.J., Belli A., et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research // Lancet Neurol. 2017; 16(12): 987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
34. Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V., Maas A. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis // Lancet Public Health. 2016; 1(2): e76-e83. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30017-2.
35. Masel B.E., DeWitt D.S. Traumatic brain injury: a disease process, not an event // J Neurotrauma. 2010; 27(8): 1529-40. doi: 10.1089/neu.2010.1358.
36. McKee C.A., Lukens J.R. Emerging Roles for the Immune System in Traumatic Brain Injury // Front Immunol. 2016; 7: 556. doi: 10.3389/fimmu.2016.00556. eCollection 2016.
37. Morganti-Kossmann M.C., Rancan M., Stahel P.F., Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword // Curr Opin Crit Care. 2002; 8(2): 101-5. doi: 10.1097/00075198-200204000-00002.
38. Nokkari A., Abou-El-Hassan H., Mechref Y., Mondello S., Kindy M.S., Jaffa A.A., Kobeissy F. Implication of the Kallikrein-Kinin System in Neurological Disorders: Quest for Potential Biomarkers and Mechanisms // Prog Neurobiol. 2018; 165-167: 26-50. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.01.003
39. Pin-On P., Saringkarinkul A., Punjasawadwong Y., Kacha S., Wilairat D. Serum electrolyte imbalance

and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients: A prospective cohort study // Medicine (Baltimore). 2018; 97(45): e13081. doi: 10.1097/MD.0000000000013081.
40. Rodney T., Osier N., Gill J. Pro- and anti-inflammatory biomarkers and traumatic brain injury outcomes: A review // Cytokine. 2018;110: 248-56. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.012.
41. Rovegno M. Soto P.A., Sáez J.C. [et al.] Biological mechanisms involved in the spread of traumatic brain damage // Med Intensiva. 2012; 36(1): 37-44. doi: 10.1016/j.medin.2011.06.008.
42. Rowland B., Savarraj J.P.J., Karri J., Zhang X., Cardenas J., Choi H.A., Holcomb J.B., Wade C.E. Acute Inflammation in Traumatic Brain Injury and Polytrauma Patients Using Network Analysis // Shock. 2020; 53(1):24-34. doi: 10.1097/SHK.0000000000001349.
43. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction // Crit Care Clin. 2017; 33(1): 167-91. doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.006.
44. Semple B.D., Kossmann T., Morganti-Kossmann M.C., Semple D. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks // J Cereb Blood Flow Metab. 2010; 30 (3): 459-73. doi: 10.1038/jcbfm.2009.240.
45. Shibahashi K., Sugiyama K., Okura Y., Hoda H., Hamabe Y. Multicenter Retrospective Cohort Study of «Talk and Die» After Traumatic Brain Injury // World Neurosurg. 2017; 107: 82-86. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.117.
46. Sun X., Lee J., Navas T., Baldwin D.T., Stewart T.A., Dixit V.M. RIP3, a novel apoptosis-inducing kinase // J Biol Chem. 1999; 274 (24): 16871-5. doi:10.1074/jbc.274.24.16871.
47. Thelin E.P., Tajsic T., Zeiler F.A., Menon D.K., Hutchinson P.J.A., Carpenter K.L.H., Morganti-Kossmann M.C., Helmy A. Monitoring the Neuroinflammatory Response Following Acute Brain Injury // Front Neurol. 2017; 8: 351. doi: 10.3389/fneur.2017.00351. eCollection 2017.
48. Unterberg A., Schneider G.H., Gottschalk J. Development of traumatic br ain edema in old versus young rats // Acta. Neurochirurgica. 1994; 60: 431-3. doi: 10.1007/978-3-7091-9334-1_117.
49. Ziablitsev S.V., Pishchulina S.V., Kolesnikova S.V. Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury // Fiziol zhurn. 2016; 62(1): 67-72. doi: 10.15407/fz62.01.068.

BRAIN INJURY: MEDICO-SOCIAL AND SCIENTIFIC ASPECTS. Review

Ziablitsev S.V., Panova T.I., Kolesnikova S.V., Nahornyi O.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The review provides up-to-date data on the medico-social significance and scientific aspects of traumatic brain injury (TBI), in particular, the processes of neuroinflammation and the development of autoimmune reactions. According to the results of the analysis of open literature (PumMed database), it is established that among persons of working age, TBI holds the first place in the mortality structure, which is 2-3 times higher in Ukraine than similar indicators of economically developed countries. Each year, TBI costs the world economy about $ 400 billion, which is 0.5% of the gross world product. From a scientific point of view, TBI can be regarded as a continuous, possibly lifelong, process that affects multiple organ systems and can be a cause of traumatic disease. The main pathogenetic mechanisms of TBI that successively change each other (necrosis, axonal damage, gliosis/microgliosis, apoptosis, demyelinization and neuroregeneration) are highlighted.

Keywords: traumatic brain injury, pathogenesis, neuroinflammation

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И НАУЧНЫЕ АСПЕКТЫ. Обзор

Зяблицев С.В., Панова Т.И., Колесникова С.В., Нагорный А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В обзоре представлены современные данные по медико-социальной значимости и научным аспектам черепно-мозговой травмы (ЧМТ), в частности – процессам нейровоспаления и развития аутоиммунных реакций. По результатам анализа открытых литературных источников (база данных PumMed), установлено, что среди лиц трудоспособного возраста ЧМТ занимает первое место в структуре летальности, что в Украине в 2-3 раза превышены аналогичные показатели экономически развитых стран. Ежегодно ЧМТ обходится мировой экономике примерно в 400 миллиардов долларов США, что составляет 0,5% от валового мирового продукта. С научной точки зрения, ЧМТ можно рассматривать как непрерывный, возможно, пожизненный процесс, который влияет на системы нескольких органов и может быть причиной травматической болезни. Выделены основные патогенетические механизмы ЧМТ, последовательно сменяющие друг друга (некроз, аксональное повреждение, глиоз/микроглиоз, апоптоз, демиелинизация и нейродегенерации).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, патогенез, нейровоспаление.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.10
УДК 616.72-002.77-085-037

TREATMENT RESPONSE PREDICTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Review

Fedkov D.L. (https://orcid.org/0000-0001-7965-9438)
Komkina M.O. (https://orcid.org/0000-0003-3878-8086)

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
fedkovdmytro@gmail.com

Relevance. A variety of targeted therapies for rheumatoid arthritis (RA) treatment exist. Therefore, reliable predictors are needed that could be used to accurately predict the efficacy or inefficacy of these therapies in individual patients. This could allow clinicians to improve diagnosis and prognosis, to make the treatment personalized and to reduce healthcare expenses.

Objectives: to analyze and systemize the predictors of response to treatment in patients with RA.

Materials and Methods. We analyzed the recently discovered predictors of treatment response in RA patients using papers cited on PubMed, Lilacs, and EMBASE databases from Jan 2005 until Jan 2020. Predictive factors were grouped into four categories: methotrexate (MTX)-treated RA, tumor necrosis factor (TNF)-α inhibitors-treated RA, interleukin (IL)-6 inhibitors-treated RA, and rituximab (RTX)-treated RA.

Results. Based on the results of several studies, predictors of response to methotrexate were high Disease Activity Score (DAS), concentration of myeloid-related proteins 8/14, high P-glycoprotein levels, low serum calprotectin and leptin levels, baseline serum concentration of tumor necrosis factor (TNF)-α, TNF receptor I, interleukin (IL)-1β, soluble CD163, numbers of CD14+highCD16, vascular cell adhesion molecule, lower expression of hsa-miR-132-3p, hsa-miR-146a-5p, and hsa-miR-155-5p. A positive response to biological therapy was determined by male gender, younger age, lower health assessment questionnaire, erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, tender joint count (or swollen joint count) scores, absence of comorbidities, baseline albumin, IL-34, IL-1β, D-dimer, fibrinogen, matrix metalloproteinase 3, DAS 28 and Simplified Disease Activity Index (SDAI). The plasma interferon (IFN) activity and the IFN beta/alpha ratio, IL-1Ra level were predictive in TNF antagonist-treated patients. Predictors of response to IL-6 inhibitors were anti–citrullinated protein antibody (ACPA)+, baseline Sharp/van der Heijde score, myeloid soluble intercellular adhesion molecule 1, serum levels of sIL-6R, IL-8, calprotectin, and lymphoid activation and bone remodeling markers. The prediction of the best response for rituximab was determined to be a combination of IL-33, rheumatoid factor or ACPA, IgG, and also lower number of previous biological therapies. Genetic factors, such as single-nucleotide polymorphisms at gene locus rs10919563, rs11541076, rs12083537, rs11265618, and rs1801274, and rs396991 can also be used to predict a response to treatment.

Conclusions. One of the leading problems in the development of predictors remains the collection of high-quality and complete information from a large number of patients. For this, it is necessary to develop an digital program for collecting specific data (depending on the specific disease) and developing new algorithms for predicting the response to treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, response, prediction.

Relevance. Many targeted therapies are available for rheumatoid arthritis (RA) treatment. Because of this wide choice of treatment, the management of RA has entered the era of "personalized medicine," and therefore reliable biomarkers are needed that could be used to accurately predict the efficacy or inefficacy of these therapies in individual patients, thereby improving medical decision-making [7]. Identifying the responsive subpopulation before a therapy is started could allow clinicians to improve diagnosis and prognosis, make treatments personalized and reduce healthcare expenses [48].

Objectives: to analyze and systemize the predictors of response to treatment in patients with RA.

MATERIALS AND METHODS

We analyzed the recently discovered predictors of treatment response in patients with RA using PubMed, Lilacs, and EMBASE databases from Jan 2005 until Jan 2020. The search terms were rheumatoid arthritis, treatment, response, prediction. Predictive factors were grouped into four categories: methotrexate (MTX)-treated RA, tumor necrosis factor (TNF)-α inhibitors-treated RA, interleukin (IL)-6 inhibitors-treated RA, and rituximab (RTX)-treated RA.

RESULTS AND DISCUSSION

MTX-treated RA

To date, MTX remains the most widely used first drug for treating RA. Due to the long period of use, a lot of information has been accumulated about the prediction of the treatment response.

The simplest to use in practice are predictors based on the use of standard disease activity scores (DAS) and standard laboratory parameters: erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP). The study conducted by A.Kavanaugh et al (post

hoc analysis of data from the randomized, double-blind OPTIMA and PREMIER studies) revealed that higher time-averaged DAS28 (CRP) was the strongest positive predictor of insufficient response to MTX and clinically relevant radiographic progression at 6 months ($p<0.001$ for both). Additionally, high values of time-averaged DAS28 (CRP) were also positive predictors of insufficient MTX response and clinically relevant radiographic progression. [53]. David L. Scott provided a systematic review of calprotectin as a biomarker. This biomarker is also often used in routine practice. When addressing the incremental predictive value, baseline calprotectin was the only statistically significant independent determinant of therapy response in full multivariate analysis with adjustments for DAS28 and 68–tender joint counts. Initiation of conventional treatment in patients naive for disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)/ glucocorticoid (GC) resulted in the near normalization of calprotectin levels after 3 months. Levels were unrelated to doses of GC and/or MTX. Changes in serum calprotectin positively correlated with changes in serum CRP ($r = 0.48$, $p = 0.002$), DAS28 ($r = 0.39$, $p = 0.01$), and swollen joint count ($r = 0.54$, $p < 0.001$). Decreasing in calprotectin level was significant in treatment responders using RTX as well as adalimumab (ADA) or infliximab (INF) [1].

The possibility of using various cytokines has also been studied quite a lot. Multiple studies found that serum concentrations of the following cytokines are not correlated with MTX efficacy: IL-1 receptor antagonist, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 [59]. Conversely, decreased baseline serum concentration of TNF-α has been reported as predictive of MTX response [35]. However, in another study focusing on early RA patients, serum TNF-α was not predictive of MTX response [3]. Recently, it was found that a higher concentration of myeloid-related proteins (MRP) 8 and 14 in the serum of RA patients before MTX monotherapy is associated with larger therapeutic response to MTX. Thus, serum MRP 8 and 14 are promising biomarkers that could be used to predict MTX response [45]. Interestingly, MRP8/14 was a better predictor of response than CRP and ESR, especially for early arthritis (< 1-yr duration). Seitz et al found that level of IL-1β produced by peripheral blood mononuclear cells was associated with ACR50 and ACR70 response in RA patients following 6 months of treatment with MTX [34]. Other cytokine, myeloid progenitor inhibitory factor-1 is a chemokine that is involved in chemoattraction of resting T cells and monocytes. Its lower baseline level predicted a good response to MTX at week 12 in A Sandhu et al study [11].

Alex et al developed a Cytokine Activity Index based on 16 different serum cytokines measured in RA patients starting MTX treatment; their model was found to be associated with treatment response, but has not been validated in a prospective cohort [2].

MTX has been shown to inhibit cytokine production by T cells, so immunological predictors are a logical source of potential biomarkers of treatment response. Haroon et al found that in vitro suppression of TNFα in DMARD-naïve RA patients using MTX was predictive of clinical response, but these findings have not been replicated in vivo [20]. Greisen et al found that pre-treatment levels of soluble CD163 correlated with CRP levels, possibly serving as a molecular marker of response or resistance to MTX [18].

Sanches Peres et al found reduced expression of CD39+ Tregs in MTX non-responders compared with MTX-responsive patients after 3 months of treatment [46]. In monocytes, Chara et al found that the pre-treatment absolute number of circulating monocytes, and the numbers of CD14+highCD16− and CD14+highCD16+ subset cells were predictive of the clinical response to MTX in treatment-naïve RA patients, with a sensitivity and specificity of >70% and >88%, respectively. The lack of effect of MTX treatment on monocyte CX3CR1 expression is further supported by the absence of modification of its constitutively increased expression in CD14+lowCD16+ monocytes in non-responders [5].

However, none of these immunological studies have been validated in larger, independent cohorts, so it remains an area of research to identify potential biomarkers of MTX treatment response.

The results of high-quality clinical studies that examine different combinations of markers as possible tools for predicting are promising. Four of the 12 biomarkers in Karen Hambardzumyan et al study (CRP, leptin, TNF-RI, and vascular cell adhesion molecule (VCAM-1)) significantly predicted low disease activity (DAS28 $\leq$ 3.2). Significantly higher proportions with low disease activity (LDA; DAS28 $\leq$ 3.2) among patients with lower versus higher levels of CRP or leptin (40% vs 23%, $p = 0.004$, and 40% vs 25%, $p = 0.011$, respectively) were shown, as well as among those with higher versus lower levels of TNF-RI or VCAM-1 (43% vs 27%, $p = 0.004$, and 41% vs 25%, $p = 0.004$, respectively). Combined score based on these biomarkers, adjusted for known predictors (smoking, sex, and age) of low disease activity (LDA), associated with decreased chance of LDA (adjusted OR 0.45, 95% CI 0.32–0.62).

Erythrocyte folate levels have also been investigated to determine MTX responsiveness. In one study, a low baseline folate level was associated with a poor response to MTX [10], and low levels of polyglutamated folate were associated with LDA in other study [4].

P-glycoprotein (P-gp) encoded by the multidrug resistance-1 human gene responsible for cross-resistance of mammalian cells to a number of chemotherapeutic agents [37]. RA patients with DMARDs failure had higher serum P-gp levels than patients with a therapeutic response. High P-gp levels increased the risk of DMARD failure (OR 3.36, 95% CI 1.54–7.27, $p = 0.001$). After adjusting for confounding variables, elevated P-gp remained associated with DMARD failure (OR 2.64, 95% CI 1.29–5.40, $p = 0.01$). In recent years, there has

been increasing evidence of the use of micro-RNAs (miRNAs) as possible predictors of response to therapy. Deregulation of some miRNAs has been found in RA [13]. Amita Aggarwal et al study [52] showed that patients who responded to MTX had lower expression of hsa-miR-132-3p, hsa-miR-146a-5p, and hsa-miR-155-5p as compared to non-responders. Receiver operating characteristic curve analysis showed that all three miRNAs were also good predictors of MTX response.

Xia Y et al reported that circulating miR-10a was significantly decreased in RA patients compared to osteoarthritic patients and healthy people. Importantly, circulating miR-10a was up-regulated in RA patients treated with MTX. Moreover, it was identified that circulating miR-10a may serve as a predictor of therapy effectiveness in MTX-treated patients (sensitivity 66.7%, specificity 80%) [23].

In another work, it was shown that the expression of miR-125b in PBMCs of treatment-naïve patients may present a novel biomarker for monitoring the treatment outcome during the early phase of RA. Baseline cellular expression of miR-125b was higher in responders than in non-responders ($p=0.042$) and was a significant and independent predictor of treatment response at 3 months (OR 3.717 95 % CI 1.005 to 13.745; $p=0.049$) [24].

TNF-α inhibitors- treated RA

In current practice, patients who respond inadequately to conventional therapies usually receive TNF-α inhibitors [53]. However, patient heterogenecity hinders identification of predictive biomarkers and accurate modeling of anti-TNF drug responses. It should also be noticed that markers found in one ethnic population or cohort may not be applicable to others [58].

As for MTX, we began with searching for predictors that are used in routine practice. P Durez et al analyzed data from the GO-MORE study. In the study, patients received 50 mg golimumab (GLM) once monthly for 6 months. LDA and remission were associated with male gender, younger age, lower HAQ (health assessment questionnaire), ESR or CRP, tender joint count (TJC) or swollen joint count (SJC), absence of comorbidities [56].

A similar assay was performed for certolizumab PEGol (CZP). Baseline predictors of response were: lower prior number DMARD, low number prior bDMARD; higher CRP, ESR, tender joint count and swollen joint count scores, DAS28 and Simplified Disease Activity Index (SDAI) ($p<0.05$) scores [57].

Even a simple indicator like kinetics of response turned out to be a reliable predictor of a long-term response. Post-hoc Analysis of the RAPID 1 Trial proofs that absence of DAS28 improvement to CZP during the first 12 weeks of therapy was predictive of a low probability of achieving LDA at Year 1 [59]. In Liqi Bi et al etanercept study has been shown, that baseline albumine ≥34.9 g/l or ESR ≤55.5 mm/h might predict a good response at 1st months, while baseline ESR ≤60 mm/h, HAQ ≤1.31, and IL-34 ≤194.1 pg/ml might predict a good response at 3rd month [12].

In another retrospective cohort study performed by Han-Na Lee et al, high baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (OR 5.57, 95% CI 1.45–26.99, p=0.014) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) (OR 4.24, 95% CI 1.07–16.81, p=0.04) were independently associated with a higher risk of non-response at 12 weeks. High baseline NLR was associated with an increased risk of anti-TNF-α agent withdrawal due to lack of efficacy (HR 2.12, 95% CI 1.02–4.44, p=0.045) [31].

Mikkel Stergaard et al provided an investigation to compare treatment responses in patients treated with ADA, etanercept, or INF. 2326 RA patients were included from the Danish DANBIO register. Older age, low functional status, and concomitant GC treatment were negative predictors of a clinical response [21].

Another promising biomarker to predict response to bDMARDs is serum concentration of MRP8/14 protein complex. In IY Choi et al study responders had significantly higher MRP8/14 protein complex levels compared with non-responders. Logistic regression analysis showed that having high MRP8/14 baseline levels increased the odds of being a responder by 3.3 up to 55. In contrast, MRP8/14 levels were stable in non-responders [6].

In SC Nair et al study the probability of response increased with higher baseline MRP8/14 complex levels (OR = 1.39) too, but differentially between the TNF-blockers and RTX, and also increased with higher DAS28 at baseline (OR = 1.28). Rheumatoid factor (RF) positivity, higher HAQ, and previous use of a TNF-inhibitor decreased the probability of response [39]. According to authors' conclusion multitool (calprotectin, DAS 28, HAQ and RF-positivity) may be further developed and used to personalize treatment. Correlation of seropositivity for RA and ACPA with treatment response was also found for T cell blocker, abatacept (ABA). JE Gottenberg et al investigated data from 9 observational RA registries in Europe (ARTIS [Sweden], ATTRA [Czech Republic], BIOBADASER [Spain], DANBIO [Denmark], GISEA [Italy], NOR-DMARD [Norway], ORA [France], Reuma.pt [Portugal], and SCQM-RA [Switzerland]). Even after adjustment for sociodemographic and disease- and treatment-related confounders, RF and ACPA positivity were each associated with a lower risk of ABA discontinuation for any reason, compared to RF-negative and ACPA-negative patients. Similar associations with RF and ACPA were observed for discontinuation of ABA treatment due to ineffectiveness [17].

The plasma IFN activity, the IFN beta/alpha ratio, and the IL-1Ra level were predictive of the therapeutic response in TNF antagonist-treated RA patients, indicating that these parameters might define clinically meaningful subgroups of RA patients with distinct responses to therapeutic agents [37]. In 35 RA patients

on TNF antagonist therapy plasma type I, IFN activity at baseline was significantly associated with clinical response (OR 1.36 [95% confidence interval 1.05-1.76], p = 0.020), with high baseline IFN activity associated with a good response. Changes in DAS28 scores were greater among patients with a baseline plasma IFN beta/alpha ratio >0.8 (indicating elevated plasma IFN beta levels). Elevated baseline IL-1Ra levels were associated with better therapeutic outcomes (OR 1.82 [95% CI 1.1-3.29], p = 0.027).

N. Ishiguro et al conducted a retrospective observational study using the multicenter registry data in Japan (Tsurumai Biologics Communication registry: TBCR). It has been shown, that effectiveness at week 52 could be predicted using baseline serum matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) [22].

Evaluation of genetic factors can also be used to assess the likelihood of a response to treatment. Robert M. Plenge et al. tested 31 RA risk alleles for associations with the response to anti-TNF therapy. Only single-nucleotide polymorphisms (SNPs) at gene locus rs10919563 showed a significant association ($p < 0.01$) with a EULAR good response. The major allele (G allele), which is a known predictor of RA risk, is the same allele that was found to be a predictor of favorable response [8].

Another study looked at the gene combinations identified in eight transcriptome studies done to identify genetic features predicting the response to INF in 374 patients. The response was associated with only five genes (FKBP1A, FGF12, ANO1, LRRC31, and AKR1D1). The 5-gene model showed a good predictive power in random- and prospective-designed studies, with AUC =0.963 and 1.000, and it was also applicable at the early phase of treatment (at week 2) for predicting the response at week 14 (AUC=1.000) [25]. Sode et al study validates rs11541076 in IRAK3, negative regulator of TLR signalling, as a predictor of anti-TNF treatment response, and suggests true positive associations of previously reported SNPs within genes encoding activators/inhibitors of NF-κB [55].

IL-6 inhibitors-treated RA

Recently, several IL-6 inhibitors have become available for clinical use. G Karpouzas et al had investigated sirukumab in 1,670 pts with active RA refractory to DMARDs. ORs showed that patients were significantly more likely to be radiographic non-progressors with sirukumab if they were ACPA+, had a baseline Sharp/van der Heijde (SHS) radiographic damage score > cohort median SHS, or had a baseline SHS >7) [27]. According to sirukumab SIRROUND-T and -D studies worsening in CDAI at Week 4 was predictive of non-response at Week 16 [9].Thus, it is possible to improve the assessment of the need to switch to another drug within a month after starting.

Cem Gabay et al had demonstrated that myeloid soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) was predictive of DAS(CRP) and LDA response in the sarilumab at week 12 in contrast to MMP-3, collagen type I MMP-cleaved fragment, collagen type III MMP-cleaved fragment C3M, IL-8 and calprotectin, and lymphoid activation (chemokine, CXC motif, ligand 13 (CXCL13), CXCL10, B cell-activating factor), and bone remodeling (receptor activator of nuclear factor-κB (NF-κB) ligand, osteoprotegerin and osteocalcin) [15].

The largest amount of data regarding the prognosis of response in this group of drugs was accumulated for tocilizumab (TCZ), which was approved earlier [42].

Toshihisa Kojima et al in their retrospective study have found that higher CRP levels at baseline was a significant and independent factor in predicting normal CRP levels over 52 weeks (HR 0.86 per 1 mg/dL). In contrast, disease duration, concomitant MTX use and previous TNF inhibitor failure were not significant factors. Patients with normal CRP levels at 12 weeks of TCZ treatment achieved better clinical outcomes, including remission based on DAS28-ESR criteria, compared to patients with elevated CRP levels at 12 weeks [31].

Tatsuya Koike et al aimed to identify factors that could predict the effects of TCZ therapy in patients with RA in the early period after starting TCZ treatment. Serum levels of IL-1β, D-dimer and fibrinogen were measured before and after 4 weeks of TCZ therapy. Low D-dimer and IL-1β levels at week 4 predicted greater decrease in disease activity after 52 weeks of treatment ($p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively). These markers might be more useful than current inflammatory markers for early-stage prediction of response to TCZ in RA [43].

Lennart T. H. Jacobsson et al searched for predictors of drug termination. Patients were identified in the Swedish Rheumatology Quality (SRQ) register. Logistic regression analyses showed that significant predictors for EULAR good response vs no response were low HAQ level, high DAS28 score and not being treated with GC at baseline. Age, disease duration, having seropositive RA, initial level of CRP or ESR, concomitant treatment with any DMARD and previous exposure to biologics were not significant predictors of EULAR good response [14].

As for another bDMARDs, seropositivity in RF and anti-CCP play a role on prediction of TCZ treatment response. Because IL-6 induces B-cell differentiation and is thought to lead to the formation of IgM-RF and anti-CCP antibodies, TCZ might act well in patients with RA with high titers of autoantibodies. Although Kawashiri SY et al [28] found that the rate of high titer IgM-RF patients was dominantly distributed in the remission group toward TNF inhibitor-naïve patients, logistic regression analysis identified that not previous anti-TNF therapy but IgM-RF was an independent predictor of CDAI remission in patients treated with TCZ, suggesting that the influence of IgM-RF in regard to CDAI remission was superior to the influence of previous anti-TNF therapy.

It is tempting to speculate that baseline serum levels of sIL-6R, rather than those of IL-6, are associated

with clinical response to TCZ. To test this hypothesis, Takeuchi T. et al analyzed serum levels of IL-6 and sIL-6R before TCZ treatment and evaluated their association with clinical remission. Multivariate analysis confirmed us that sIL-6R was solely a significant predictor. A cut-off sIL-6R level of 72.6 ng/mL discriminated between SDAI remission and non-remission with a sensitivity of 67% and a specificity of 72%, CDAI remission with 65% and 69%, and DAS28-ESR remission with 59% and 81%, respectively [41].

Not only IL-6 serum levels have an impact on TCZ treatment response. In the study conducted by M Maldonado-Montoro et al, it was confirmed that RA patients treated with TCZ showed better EULAR response, remission, LDA and DAS28 improvement rates when a lower number of bDMARDs were previously administered. The AA genotype for rs12083537 and CC for rs11265618 polymorphisms may act as predictors of good response LDA [36].

In another retrospective prospective cohort study dedicated to gene polymorphism it was also shown, that patients carrying the FCGR3A rs396991-TT genotype treated with TCZ showed higher EULA R response (OR, 5.075; 95%CI, 1.20–21.33; p = .027) at 12 months. In comparison, those who were naive for bDMARDs at the beginning of treatment showed satisfactory EULAR response, higher remission, and greater improvement in DAS28 at 6 months. Younger age at start of TCZ treatment was associated with satisfactory EULAR response at 18 months and greater remission at 6 and 18 months. Subcutaneous TCZ administration was associated with higher remission at 6 months and improved low disease activity rate at 12 months [26].

Several studies indicate that DNA microarray is a powerful tool that can be used to identify genes that may be biomarkers for the prediction of clinical responses to TCZ. In a prospective multicenter study by Hiroshi Nakajima et al, dedicated to Biomarkers Identified by Analysis of Gene Expression, a Genome-Wide DNA Microarray was used. Of 19,416 genes examined, 4 genes were identified as predictive biomarkers of moderate-to-good responses, ROC analysis showed that the AUC was 0.693 for IFI6, 0.920 for MT1G, 0.813 for MX2, and 0.627 for OASL [49]. Among the 4 genes identified in this study, IFI6, MX2, and OASL were type I IFN response genes. This data, such as previous reports, suggest that both IL-6 and TNFα blocking therapies for RA are more likely to be efficacious when IFN activity is increased. The fourth one, MT1G encodes metallothionein-1G, a member of the metallothionein (MT) proteins. MT proteins have also been reported to be involved in immune and inflammatory responses.

All these studies need to be confirmed in independent cohorts. In all previous studies TCZ was the first line biologic therapy, but in a cohort observational multicenter study (Narváez J et al) 126 RA patients were treated with TCZ as a first- or second-line biological therapy. The predictive factors increasing the likelihood of clinical remission at 3 months were baseline ESR > 30 mm/h (OR: 19.07, 95% CI: 2.720–133.716), baseline CRP > 10 mg/L (OR: 4.95; 95% CI: 1.464–13.826), and the presence of extra-articular manifestations of the disease (OR: 15.45, 95% CI: 2.334–102.319). In contrast the factors that decreased it were higher concentrations of hemoglobin (OR: 0.53, 95% CI: 0.319–0.910), higher baseline DAS28-ESR (OR: 0.30, 95% CI: 0.145–0.635), the number of previous DMARDs (OR: 0.41, 95% CI: 0.221–0.779), and biological therapies used (OR: 0.33, 95% CI: 0.155–0.734) [40].

In contrast to above-mentioned, results from Pers YM et al showed, that they did not observe any correlation with disease duration, smoking, gender, RF or ACPA positivity, combination with MTX or another DMARD and failure of previous biotherapy. In multivariate analysis, only young age (<55 years), high baseline CRP >10 mg/l and no history of CVD were associated with a EULAR response [47].

RTX-treated RA

Despite the efficacy of RTX, 30% of treated patients achieve no clinical benefit. In this era of personalized medicine, in which more data on the individual efficacy of these biologic agents is needed, knowledge of the predictors of response to RTX may be crucial for identifying RA patients in whom RTX therapy may not be efficacious. The transcriptomic profile was assessed in J Sellam et al study [50]. From 190 genes the signature for response featured up-regulation of inflammatory genes centered on NF-κB, including IL-33 and STAT5A, and down-regulation of the IFN pathway. At week 24 post-RTX therapy, genes involved in the development and functions of B cells were the genes most strongly down regulated. All genes related to B-cell development and the B-cell immune response was strongly down-regulated between baseline and week 24, with no difference between responders and non-responders.

In the multi-cohort study conducted by Xavier Mariet it was shown that detectable serum IL-33 (OR 2.40, 95% CI 1.01–5.72; p = 0.047) was associated with EULAR response at 24 week. Combining IL-33, RF or ACPA, and IgG predicted the response with an OR of 29.61 (95%CI: 1.30–674.79; p = 0.034) [51].

Other study in 142 RA patients showed better response in patients with the FCGR2A rs1801274-TT genotype, the FCGR3A rs396991-G allele, and lower number of previous biological therapies [26].

Complex interactions between a multitude of environmental and genetic factors affect disease development and progression in patients with RA. Different types of big data analysis could be used for predictors detection. And the results of the first uses in rheumatology are encouraging. Gaussian process regression model for predicting anti -TNF drug responses in Y Guan study [19] predicts changes in disease activity

scores with a correlation coefficient of 0.406 and shows to be promisinig in guiding drug selections in clinical practice based on primarily clinical profiles with additional genetic information. Current risk-prediction models for disease development and outcome based on population-wide databases work well on average, but in terms of precision medicine many of the diagnostic and management needs of patients with rheumatic diseases are still unmet [16].

Machine learning (ML) approaches, however, consider all possible interactions between variables according to multi-dimensional non-linear patterns, irrespective of the degree of complexity, while aggressively seeking to capture as many informative and interesting features as possible [30]. In one study [44] ML integration and analysis of histologic and transcriptional data sets identified 3 distinct molecular subtypes of RA that correlated with specific clinical phenotypes. Histologic scores were found to be associated with parameters of systemic inflammation, including the erythrocyte sedimentation rate, CRP level, and autoantibody levels. The low inflammatory subgroup is characterized by high neuronal and glycoprotein gene expression, as well as pain severity scores that are dissociated from the elevated levels of systemic inflammation markers. Another study [33] demonstrates a clinical prediction model for RA mortality using the machine learning method Random Survival Forests that helps to identify five mortality risk groups.

The literature review had some limitations. When searching for sources, the names of individual drugs were not used, but only the word "treatment" as a whole. Only articles in English were analyzed, which could affect the number of sources included. To decrease the impact of these limitations we scrutinized the reference lists of the included studies to identify additional references.

CONCLUSION

Thus, we plan to use ML algorithms to search for new associations between the initial data and the treatment results of patients with RA. To achieve this goal, our Department of Internal Medicine #3 of Bogomolets National Medical University in 2019 is collaborating with the German digital health company Midaia, which provides therapy support for rheumatic disease patients and caregivers. Using an intelligent chat service, the Midaia Application improves patient care and collects health data to develop new algorithms predicting the response to treatment. Our novel approach will integrate disease-specific software and the predictive power of big data analysis and can be able to generate real value for patients, doctors and the healthcare system.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 03.02.2020
Після доопрацювання / Revised: 21.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Abildtrup M., Kingsley G. H., Scott D. L. Calprotectin as a Biomarker for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review // J. Rheumat. 2015; 42(5): 760-70. DOI:10.3899/jrheum.140628.
2. Alex P., Szodoray P., Knowlton N. et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2007; 25(4): 584-92. PubMed PMID: 17888215.
3. Ally M. M. T. M., Hodkinson B., Meyer P. W. A., Musenge E., Tintinger G. R., Tikly M. et al. Circulating anti-citrullinated peptide antibodies, cytokines and genotype as biomarkers of response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. // BMC Musculoskelet. Dis. 2015; 16(1): 130-9. DOI: 10.1186/s12891-015-0587-1.
4. Brown P. M., Pratt A. G., Isaacs J. D. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis and the search for biomarkers // N. Rev. Rheumatol. 2016; 12(12): 731-42. DOI:10.1038/nrrheum.2016.175.
5. Chara L., Sanchez-Atrio A., Perez A. et al. The number of circulating monocytes as biomarkers of the clinical response to methotrexate in untreated patients with rheumatoid arthritis // J. Transl. Med. 2015; 13: 2. DOI: 10.1186/s12967-014-0375-y.
6. Choi I. Y., Gerlag D. M., Herenius M. J., Thurlings R. M., Wijbrandts C. A., Foell D. et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2013; 74(3): 499-505. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203923.
7. Choy E.H., Kavanaugh A.F., Jones S.A. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA // Nat. Rev. Rheumat. 2013; 9: 154-63. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.8.
8. Cui J., Saevarsdottir S., Thomson B., Padyukov L. et al. Rheumatoid Arthritis Risk Allele PTPRC Is Also Associated With Response to Anti–Tumor Necrosis Factor α Therapy // Arthr. Rheum. 2010; 62(7): 1849-61. DOI:10.1002/art.27457.
9. Daga S. et al. Inadequate Clinical Response to Sirukumab, an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, Can be Predicted after a Single Dose of Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis // ACR, 2017. Access mode https://acrabstracts.org/abstract/inadequate-clinical-response-to-sirukumab-an-anti-il-6-monoclonal-antibody-can-be-predicted-after-a-single-dose-of-treatment-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/
10. de Rotte M. C. et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2013; Vol. 74: 408-14. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203725.
11. Dhir V., Sandhu A., Gupta N., Dhawan V., Sharma S., Sharma A. Low Serum Levels of Myeloid Progenitor Inhibitory Factor-1 Predict Good Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis // ISRN Inflammat. 2013; 1-4. DOI:10.1155/2013/460469.

12. Ding R., Li P., Song D., Zhang X., Bi L. Predictors of response to TNF-α antagonist therapy in Chinese rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol. 2015; 34(7): 1203-10. DOI: 10.1007/s10067-015-2973-3.
13. Filkova M., Jüngel A., Gay R.E., Gay S. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy // BioDrugs. 2012; 26(3):131-41. DOI: 10.2165/11631480-000000000-00000.
14. Forsblad-d'Elia H., Bengtsson K., Kristensen L. E., Jacobsson L. T. H. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register // Rheumatol. 2014; 54(7): 1186-1193. DOI:10.1093/rheumatology/keu455.
15. Gabay C., Msihid J., Zilberstein M., Paccard C., Lin Y., Graham N. M. et al. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study // RMD. 2018; 4(1): 1-11. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000607.
16. Giacomelli R. et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritides, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)?: The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management // Autoimmunity Reviews. 2017; 16(9): 911-24. DOI: 10.1016/j. autrev.2017.07.012 PMID: 28705780.
17. Gottenberg J. E., Courvoisier D. S., Hernandez M. V., Iannone F., Lie E., Canhão H. et al. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis // Arthr. Rheumatol. 2016; 68(6): 1346-52. DOI:10.1002/art.39595.
18. Greisen S.R., Moller H.J., Stengaard-Pedersen K. et al. Macrophage activity assessed by soluble CD163 in early rheumatoid arthritis: association with disease activity but different response patterns to synthetic and biologic DMARDs // Clin. Exp. Rheumatol. 2015; 33(4): 498-502. PubMed PMID: 25962601.
19. Guan Y., Zhang H., Quang D., Wang Z., Parker S. C. J., Pappas D. A. et al. Machine learning to predict anti-TNF drug responses of rheumatoid arthritis patients by integrating clinical and genetic markers // Arthr. Rheumatol. 2019; 71(12): 1987-96. DOI:10.1002/ art.41056.
20. Haroon N, Srivastava R, Misra R, Aggarwal A. A novel predictor of clinical response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of in vitro T cell cytokine suppression // J. Rheumatol. 2008; 35(6): 975-8. PubMed PMID: 18464312.
21. Hetland M. L., Christensen I. J., Tarp U., Dreyer L., Hansen A., Hansen, I. T. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry // Arthr. Rheumat. 2010; 62(1): 22-32. DOI:10.1002/art.27227.
22. Hirano Y., Hayashi M., Hirabara S., Takahashi N., Kanayama Y., Kaneko A. et al. Predictors of Effectiveness in Golimumab Treatment and Efficacy of Dose-Escalation of Golimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis – A Multicenter Registry Study TBCR // Ann. Rheum. Dis. 2015; 74(2): 719.1-719. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-eular.1247.
23. Hong H., Yang H., Xia Y. Circulating miR-10a as Predictor of Therapy Response in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate // Cur. Pharm. Biotechnol. 2018; 19(1): 79-86. DOI:10.2174/138920 101966618041715514O.
24. Hruskova V., Jandova R., Vernerova L.,Mann H., Pecha O., Prajzlerova K. et al. MicroRNA-125b: association with disease activity and the treatment response of patients with early rheumatoid arthritis // Arthr. Res. Ther. 2016; 18: 124. DOI: 10.1186/s13075-016-1023-0.
25. Huang Q.L.,Zhou F.J.,Wu C.B.,Xu C.,Qian W.Y.,Fan D.P. et al. Circulating Biomarkers for Predicting Infliximab Response in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Bioinformatics Analysis // Med. Scien. Monit. 2017; Vol. 23:1849-55. DOI:10.12659/ msm.900897.
26. Jiménez Morales A., Maldonado-Montoro M., Martínez de la Plata J. E., Pérez Ramírez C., Daddaoua A., Alarcón Payer C. et al. FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis // J. Clin. Pharmacol. 2018; 00(0): 1-15. DOI:10.1002/jcph.1341.
27. Karpouzas G, Takeuchi T, Thorne C, Sheng S, Li X, Rao R, Fei K, Hsu B. Prediction of Inhibition of Radiographic Progression By Sirukumab, an Anti–IL-6 Cytokine Monoclonal Antibody, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Treatment: Results of a Global, Phase 3 Trial [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10). Access mode: https://acrabstracts.org/abstract/ prediction-of-inhibition-of-radiographic-progression-by-sirukumab-an-anti-il-6-cytokine-monoclonal-antibody-in-patients-with-active-rheumatoid-arthritis-despite-disease-modifying-anti-rheuma
28. Kawashiri S., Kawakami A., Iwamoto N., Fujikawa K., Aramaki T., Tamai M. et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline // Modern Rheumatol. 2011; 21(4): 370-4.DOI:10.3109/s10165-010-0409-0.
29. Keystone E.C., Curtis J.R., Fleischmann R.M., Furst D.E., Khanna D., Smolen J. S.et al. Rapid Improvement in the Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis Following Certolizumab Pegol Treatment Predicts Better Longterm Outcomes: Post-hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial // J. Rheumatol. 2011; 38(6): 990-6. DOI: 10.3899/jrheum.100935.

30. Kim K.J.,Tagkopoulos I..Application of machine learning in rheumatic disease research // The Korean Journal of Internal Medicine. 2018; 34(4): 708-22. DOI: 10.3904/kjim.2018.349.
31. Kojima T., Yabe Y., Kaneko A., Hirano Y., Ishikawa H., Hayashi M. et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis // Modern Rheumatol. 2013; 23(5): 977-85. DOI: 10.3109/s10165-012-0782-y.
32. Lee H-N., Kim Y-K., Kim G-T. et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of 12-week treatment response and drug persistence of anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective chart review analysis // Rheumatol. Inter. 2019; 39(5): 859-68. DOI: 10.1007/s00296-019-04276-x
33. Lezcano-Valverde J.M. et al. Development and validation of a multivariate predictive model for rheumatoid arthritis mortality using a machine learning approach // Scientific. Reports. 2017; 7(1): 10189 DOI: 10.1038/s41598-017-10558-w.
34. Ling S., Bluett J., Barton A. Prediction of response to methotrexate in rheumatoid arthritis // Expert Review of Clinical Immunology. 2018; 14(5): 419-29. DOI:10.1080/1744666x.2018.1465409.
35. Maillefert J.-F., Puéchal X., Falgarone G., Lizard G., Ornetti P., Solau E et al. Prediction of response to disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // Joint. Bone Spine. 2010; 77(6): 558-63. DOI:10.1016/j.jbspin.2010.02.018.
36. Maldonado-Montoro M., Cañadas-Garre M., González-Utrilla A., Angel Calleja-Hernández M. Influence of IL6R gene polymorphisms in the effectiveness to treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis // The Pharmacogen. J. 2016; 18(1): 167-72. DOI:10.1038/tpj.2016.88.
37. Mavragani C.P., La D.T., Stohl W., Crow M.K. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-beta/alpha ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort // Arthr. Rheum. 2010; 62(2): 392-401. DOI: 10.1002/art.27226.
38. McLeod J. T cell ageing and immune surveillance // Advances in Cell Aging and Gerontology. 2020; Vol.13: 159-72. DOI: 10.1016/S1566-3124(02)13009-4.
39. Nair S. C. et al. A Personalized Approach to Biological Therapy Using Prediction of Clinical Response Based on MRP8/14 Serum Complex Levels in Rheumatoid Arthritis Patients // PLOS ONE. 2016; 11(3): 1-12. DOI:10.1371/journal.pone.0152362.
40. Narváez J., Magallares B., Díaz Torné C., Hernández M. V., Reina D., Corominas H. et al. Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2016; 45(4): 386-90. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.07.001.
41. Nishina N., Kikuchi J., Hashizume M., Yoshimoto K., Kameda H., Takeuchi T. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy // Ann. Rheum. Dis. 2013; 73(5): 945-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204137.
42. Ogata A., Hirano T., Hishitani Y., Tanaka T. Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders. 2012; Vol. 5: 27-42. DOI:10.4137/cmamd.s7371.
43. Okano T., Inui K., Tada M., Sugioka Y., Mamoto K., Wakitani S. et al. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study // Rheumat. International. 2015; 36(3): 349-57. DOI: 10.1007/s00296-015-3379-x.
44. Orange D.E. et al Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data // Arthr. Rheumatol. 2018; 70(5): 690-701. DOI: 10.1002/art.40428.
45. Patro P.S., Singh A., Misra R., Aggarwal A.Myeloid-related Protein 8/14 Levels in Rheumatoid Arthritis: Marker of Disease Activity and Response to Methotrexate // J. Rheumatol. 2016; 43(4): 731-7. DOI: 10.3899/jrheum.150998.
46. Peres R.S., Liew F.Y., Talbot J. et al. Low expression of CD39 on regulatory T cells as a biomarker for resistance to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015; 112(8): 2509-14. DOI: 10.1073/pnas.1424792112.
47. Pers Y.-M., Fortunet C., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., De Jong A. et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice // Rheumatol. 2013; 53(1): 76-84. DOI:10.1093/rheumatology/ket301.
48. Robinson W.H., Mao R. Biomarkers to guide clinical therapeutics in rheumatology? // Curr. Opin. Rheumatol. 2016; Vol. 28: 168-75. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000250.
49. Sanayama Y., Ikeda K., Saito Y., Kagami S., Yamagata M., Furuta S. et al. Prediction of Therapeutic Responses to Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis: Biomarkers Identified by Analysis of Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells Using Genome-Wide DNA Microarray // Arthr.Rheumatol. 2014; 66(6): 1421-31. DOI:10.1002/art.38400.
50. Sellam J.,Marion-Thore S., Dumont F., Jacques S., Garchon H-J., Rouanet S.et al. Use of Whole-Blood Transcriptomic Profiling to Highlight Several Pathophysiologic Pathways Associated With Response to Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis // Arthr. Rheumatol.2014; 66(8): 2015-25. DOI 10.1002/art.38671.
51. Sellam J., Rivière E., Courties A., Rouzaire P.-O., Tolusso B., Vital E. et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis

// Arthr. Res. Therap. 2016; 18(1): 294 DOI: 10.1186/s13075-016-1190-z.
52. Singh A.,Patro P.S. Aggarwal A. MicroRNA-132, miR-146a, and miR-155 as potential biomarkers of methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol. 2019; 38(3):877-84. DOI: 10.1007/s10067-018-4380-z.
53. Smolen J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann.Rheum.Dis. 2017; Vol. 76: 960-77. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
54. Smolen J. S., van Vollenhoven R. F., Florentinus S., Chen S., Suboticki J. L., Kavanaugh A. Predictors of disease activity and structural progression after treatment with adalimumab plus methotrexate or continued methotrexate monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis and suboptimal response to methotrexate // Ann. Rheum. Dis. 2018; 77(11): 1566-72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213502.
55. Sode J., Vogel U., Bank S., Andersen P. S., Hetland M. L., Locht H. et al. Confirmation of an IRAK3 polymorphism as a genetic marker predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis // The Pharmacogenom. J. 2016; 18(1): 81-6. DOI: 10.1038/tpj.2016.66.
56. Vastesaeger N., Kutzbach A.G., Amital H., Pavelka K., Lazaro MA., Moots R.J. et al. Prediction of remission and low disease activity in disease-modifying anti-rheumatic drug-refractory patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab // Rheumat. 2016; 55(8): 1466-76, DOI:10.1093/rheumatology/kew179.
57. Vicenç T-S. et al. Renacer study: Assessment of 12-month efficacy and safety of 168 certolizumab PEGol rheumatoid arthritis-treated patients from a Spanish multicenter national database // Modern Rheumatol. 2015; 26(3): 336-41. DOI.:10.3109/14397595.2015.1101200.
58. Weyand C.M., Klimiuk P.A., Goronzy J.J. Heterogeneity of rheumatoid arthritis: from phe- notypes to genotypes // Springer. Semin. Immunopathol. 1998; 20: 5-22. DOI: 10.1007/BF00831996.
59. Yu M. B., Firek A., Langridge W. H. R. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients // Inflammopharmacology. 2018; 26(3): 699-708. DOI: 10.1007/s10787-018-0459-z.

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДПОВІДІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. Огляд

Федьков Д.Л., Комкіна М.О.

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

Актуальність. Сьогодні доступна велика кількість різноспрямованої таргетної терапії ревматоїдного артриту (РА), тому існує потреба в надійних предикторах, які могли б бути використані для точного прогнозування ефективності або неефективності окремих препаратів у конкретних пацієнтів. Використання предикторів може поліпшити діагностику та прогнозування, персоналізувати лікування та зменшити витрати на охорону здоров'я.

Мета: проаналізувати та систематизувати вивчені предиктори відповіді на лікування у хворих на РА.

Матеріали та методи. Ми систематизували нещодавно виявлені предиктори відповіді на лікування хворих з РА проаналізувавши тематичні статті цитовані в PubMed, Lilacs та EMBASE з січня 2005 року до січня 2020 року.

Результати. За результатами досліджень, предикторами відповіді на метотрексат виявились високі значення середнього DAS28 (Disease Activity Score), концентрація мієлоїдних білків 8/14, високий рівень P-gp, низькі рівені кальпротектину та лептину, концентрація фактора некрозу пухлини (ФНП)-α в сироватці крові до початку лікування, рецептори ФНП I, інтерлейкіну (ІЛ)-1β, розчинна форма CD163, кількість CD14+highCD16, молекула адгезії судинних клітин, нижча експресія hsa-miR-132-3p, hsa-miR-146a-5p та hsa-miR-155-5p. Перспективними предикторами відповіді на біологічну терапію у активних хворих на РА є чоловіча стать, молодший вік, нижчий показник HAQ (health assessment questionnaire), швидкість осідання еритроцитів або С-реактивний білок, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів та тромбоцитів до лімфоцитів, кількість болючих або набряклих суглобів, відсутність супутніх захворювань, вихідний рівень альбуміну та інтерлейкіну ІЛ-34, ІЛ-1β, D-димеру, фібриногену, матриксної металопротеїнази 3, DAS 28 и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Активність інтерферону (ІФН) у плазмі крові, співвідношення бета / альфа ІФН та рівень ІЛ-1Ra прогнозували відповідь у пацієнтів з РА, які отримували антагоністи ФНП-α. Предикторами відповіді на інгібітори ІЛ-6 були позитивні антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), вихідний показник за шкалою Шарпа / Ван-дер-Хейдена, мієлоїдна розчинна молекула міжклітинної адгезії 1, сироваткові рівні рІЛ-6R, ІЛ-8, кальпротектіну, маркери лімфоїдної активації і ремоделювання кістки. Прогноз кращої відповіді на ритуксімаб, визначався як комбінація ІЛ-33, ревматоїдного фактора або АЦЦП, IgG, а також меншої кількості попередньої біологічної терапії. Генетичні чинники, такі як однонуклеотидний поліморфізм в локусі генів rs10919563, rs11541076, rs12083537, rs11265618 і rs1801274 і rs396991, також можуть бути використані для прогнозування відповіді на лікування.

Висновки. Однією з провідних проблем розробки предикторів залишається збір якісної та повної інформації серед великої кількості пацієнтів. Для цього необхідно розробити цифрову програму для збору специфічних даних (в залежності від конкретного захворювання) і створення нових алгоритмів для прогнозування відповіді на лікування.

ревматоїдний артрит, лікування, відповідь на лікування, прогнозування.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. Обзор

Федьков Д.Л., Комкина М.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Сегодня доступно большое количество разнонаправленной таргетной терапии ревматоидного артрита (РА), поэтому существует необходимость в надежных предикторах, которые могли бы быть использованы для точного прогнозирования эффективности или неэффективности отдельных препаратов у конкретных пациентов. Использование предикторов может улучшить диагностику и прогнозирование, персонализировать лечение и уменьшить расходы на здравоохранение.

Цель: проанализировать и систематизировать изученные предикторы ответа на лечение у больных РА.

Материалы и методы. Мы систематизировали недавно определенные предикторы ответа на лечение пациентов с РА, проанализировав тематические статьи, цитируемые в PubMed, Lilacs и EMBASE с января 2005 года по январь 2020 года.

Результаты. На основе результатов ряда исследований, предикторами ответа на метотрексат оказались высокие значение по шкале DAS28 (Disease Activity Score), концентрация миелоидных белков 8/14, высокий уровень P-gp, низкие уровни сывороточного кальпротектина и лептина, концентрация фактора некроза опухоли (ФНО)-α в сыворотке крови до начала лечения, рецепторы ФНО I, ИЛ-1β, растворимая форма CD163, количество CD14+highCD16, молекула адгезии сосудистых клеток, более низкая экспрессия hsa-miR-132-3p, hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p. Перспективными предикторами ответа на биологическую терапию у активных больных РА является мужской пол, молодой возраст, низкий показатель HAQ (health assessment questionnaire), скорость оседания эритроцитов или С-реактивный белок, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, количество болезненных или припухших суставов, отсутствие сопутствующих заболеваний, исходный уровень альбумина и интерлейкина (ИЛ)-34, ИЛ-1β, D-димера, фибриногена, матриксной металлопротеиназы 3, DAS 28 и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Активность интерферона (ИФН) в плазме крови, соотношение бета / альфа ИФН и уровень ИЛ-1Ra прогнозировали ответ у пациентов с РА, получавших антагонисты ФНО-α. Предикторами ответа на ингибиторы ИЛ-6 были положительные антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП), исходный показатель по шкале Шарпа / Ван-дер-Хейде, миелоидная растворимая молекула межклеточной адгезии 1, сывороточные уровни рИЛ-6R, ИЛ-8, кальпротектин, маркеры лимфоидной активации и ремоделирования кости. Прогноз лучшего ответа на ритуксимаб определялся как комбинация ИЛ-33, ревматоидного фактора или АЦЦП, IgG, а также меньшего числа предшествующей биологической терапии. Генетические факторы, такие как однонуклеотидные полиморфизмы в локусе генов rs10919563, rs11541076, rs12083537, rs11265618 и rs1801274 и rs396991, также могут быть использованы для прогнозирования ответа на лечение.

Выводы. Ведущей проблемой разработки предикторов остаётся сбор качественной и полной информации от большого количества пациентов. Для этого необходимо разработать цифровую программу для сбора специфических данных (в зависимости от конкретного заболевания) и создания новых алгоритмов для прогнозирования ответа на лечение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, ответ на лечение, прогноз.

DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.11
УДК: 616.155.291:616.15:616.12

ЕСЕНЦІАЛЬНИЙ ТРОМБОЦИТОЗ – ПЕРЕХРЕСТЯ ГЕМАТОЛОГІЇ І КАРДІОЛОГІЇ
Огляд

[1]Нішкумай О.І. (https://orcid.org/0000-0001-9958-0858)
[1]Рокита О.І. (https://orcid.org/0000-0002-7248-2817)
[1]Черняєва К.І. (https://orcid.org/0000-0003-4695-3301)
[2]Коваленко А.А. (https://orcid.org/0000-0001-7695-874X)

[1]Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна
[2]КНП «Олександрівська клінічна лікарня», Київ, Україна
nishkumay@ukr.net

Актуальність. Есенціальний тромбоцитоз (ЕТ) – це патологія клональних стовбурових гемопоетичних клітин, що проявляється посиленим утворенням тромбоцитів. Ця патологія досить рідкісна і відноситься до мієлопроліферативних захворювань. Він частіше зустрічається у жінок у двох вікових групах: 50-70 і 20-30 років.

Ціль. Оцінити критерії діагностики, визначити ризик ускладнень і, в залежності від цього, план лікування есенціального тромбоцитоза.

Матеріали та методи. Аналіз наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами за період 2006-2020рр. Зіставлення з клінічним випадком

Результати. У статті розглядається патогенез, клінічна картина, критерії діагностики, визначення ризику ускладнень і, в залежності від цього, план лікування. ЕТ характеризується збільшенням кількості мегакаріоцитів в кістковому мозку та морфологічними змінами тромбоцитів, що призводить до функціональних порушень останніх. ЕТ має тривалий безсимптомний період. Прояви захворювання протилежні: тромбоз і кровотеча. Тромбоз коронарних артерій з розвитком інфаркту міокарда спостерігається у 5,3-12% пацієнтів. У цьому випадку пацієнтів потрібно лікувати відповідно до вказівок гострого коронарного синдрому, однак вони також повинні розпочати і патогенетичне лікування. У статті наведено клінічний приклад, який ілюструє потребу ранньої досимптомної діагностики ЕТ. На цьому клінічному випадку розглянуто сучасні алгоритми діагностики та лікування такого ускладнення ЕТ, як інфаркт міокарда.

Висновок. Рання діагностика ЕТ, згідно сучасних рекомендацій, необхідна для стратифікації ризику та вибору патогенетичної терапії з метою попередження тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: есенціальний тромбоцитоз, інфаркт міокарда, мієлопроліферативні захворювання.

Актуальність. Есенціальний тромбоцитоз (ЕТ) є патологією клональних гемопоетичних стовбурових клітин, яка проявляється підвищенним утворенням тромбоцитів. Дана патологія відноситься до мієлопроліферативних захворюваннь. ЕТ зустрічається досить рідко. Поширеність становить 0,6-2,5 випадки на 100 тисяч дорослого населення [1]. Частіше хворіють жінки двох вікових груп: 50-70 років і 20-30 річні. Як і для будь-якого онкологічного захворювання, точні причини виникнення есенціальної тромбоцітеміі невідомі. У більшості випадків спостерігаються генетичні мутації. Найчастіше мутація V617F гену JAK2 (у 60%), а також мутація гену CALR (20-25%) та мутація MPL (3-4%). 10-15% пацієнтів є потрійно-негативними, тобто не мають молекулярних змін [2].

Характерною ознакою ЕТ є збільшення кількості мегакаріоцитів (МГКЦ) у кістковому мозку (КМ), які мають широку цитоплазму та гіперсегментовані ядра, наявні морфологічні зміни тромбоцитів (гігантські, мікро- та потворні форми), наслідком чого є функціональна неповноцінність останніх. Особливостями гістоморфологічної картини трепанобіоптатів КМ при ЕТ є збільшення абсолютної популяції МГКЦ із переважанням їх мікроформ. Розвиток періостального та періфокального ретикулінового фіброзу навколо вогнищевих скупчень МГКЦ спостерігається у розгорнутій та термінальній стадіях захворювання. Звуження міжтрабекулярного простору не спостерігається, остеосклероз не характерний або розвивається в термінальній стадії захворювання [3].

5-річне виживання при ЕТ становить 74-93% і 10-річне 61-84%. При цьому частота трансформації у лейкемію є 1% і у істинну поліцетемію 3-10% [4]. Тромбогеморагічні ускладнення, відповідальні за смертність при ЕТ, складають 17,8%. [1].

Клінічна картина характеризується тривалим безсимптомним періодом. Прояви захворювання взаємно протилежні: тромбози і кровотечі. Внаслідок підвищеної агрегації тромбоцитів спостерігаються артеріальні тромбози (коронарні, церебральні, периферичні), венозні (тромбоемболія легеневої артерії артерії, тромбоз ворітної вени (синдром Бада-Кіарі), глибоких вен нижніх кінцівок) [4, 5, 6, 7]. Кровотечі можуть бути спричинені як набутим дефіцитом фак-

тору Віллебранда, який зумовлений його адсорбцією тромбоцитами, так і функціональною недостатністю морфологічно змінених тромбоцитів. Найчастіше виникають шлунково-кишкові кровотечі, а також можуть бути ниркові, легеневі, шкірні геморагії [8]. Спостерігаються місцеві симптоми по типу оніміння та зниження чутливості в пальцях рук і ніг, мочках вух, кінчику носа, які пов'язані з дрібносудинними оклюзіями. У частини пацієнтів розвивається спленомегалія (50%) та гепатомегалія (20%). З неспецифічних симптомів тромбоцитемії відмічають загальну слабкість, головний біль, зниження працездатності, стомлюваність, свербіж шкіри, втрату маси тіла, лабільність настрою, підвищення температури тіла [5]. У вагітних ЕТ може призводити до самовільних абортів, затримки розвитку плоду, передчасних пологів [9]. Серед ускладнень ЕТ не рідким є виникнення інфаркту міокарду, що, за різними даними, становить від 5,3 [10] до 9,4% [11]. За даними літератури, інфаркт міокарду може бути першим проявом ЕТ [12, 13].

В дослідженні шведських гематологів було виявлено, що у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями на 20% вищий ризик розвитку мієлопроліферативних захворювань, до яких відноситься ЕТ. Можливими спільними для обох патологій є іммуно- або запально-опосередковані чинники онтогенезу, на що вказує ефективність медикаментозного лікування автоімунних захворювань (стероїди, іммуносупресори) [14].

Критерії діагностики ЕТ [5]

1. Постійний рівень тромбоцитів вище 450 × × 109/л
2. Виявлення маркера JAK2V617F, CALR чи MPL, або за відсутності маркера – брак наявності причин для реактивного тромбоцитозу чи залізодефіцитної анемії.
3. Відсутність, згідно критеріїв ВООЗ, істинної поліцитемії, хронічної мієлоїдної дисплазії, мієлодиспластичного синдрому та інших мієлоїдних неоплазій.
4. Кістково-мозкова біопсія виявляє, головним чином, збільшення клітин мегакаріоцитарного паростка зі гіперсегментованими ядрами при інших незмінених показниках.

Враховуючи те, що ускладненнями ЕТ є життєво загрозливі тромбози, було проведено дослідження для визначення факторів ризику розвитку цих подій. Ці роботи були завершенні створенням Міжнародного Прогностичного Показника (IPSET) [15]. Згідно цієї шкали, хворі поділені на 4 групи:

- дуже низький ризик: вік < 60 років, відсутність мутації JAK2V617F/ MPL, відсутність тромбозу в анамнезі.
- низький ризик: вік < 60 років, наявність мутації JAK2V617F/ MPL, відсутність тромбозу в анамнезі.
- проміжний ризик: вік > 60 років, відсутність мутації JAK2V617F/ MPL, відсутність тромбозу в анамнезі
- високий ризик: вік > 60 років / наявність мутації JAK2V617F/ MPL і наявність тромбозу в анамнезі.

Факторами ризику кровотеч вважають виражений тромбоцитоз (>1000 ×109/л) та лейкоцитоз (>11×109/л) [5]. В недавньому дослідженні до цих факторів було додано спленомегалію [16].

Лікування

Лікування ЕТ включає застосування аспірину, циторедукційних препаратів та їх комбінацію [2, 17].

Використання аспірину призводить до зменшенням тромбоемболічних подій шляхом пригнічення утворення тромбоксану А2 в тромбоцитах. При симптомному ЕТ зменшує еритромемалгію, парестезії.

З циторедукційною метою при ЕТ використовують гідроксисечовину, яка зменшує вироблення дезоксирибонуклеотидів. Доза становить 0,5-4 г 1 раз на добу. До побічних ефектів відноситься виразкування слизової рота, шкірний висип та гіперпігментація. Гідроксисечовина впливає на репродуктивну функцію, тому не рекомендована молодим жінкам.

До препаратів другої лінії відносять пегильований інтерферон-альфа (Пег-ІФН) (чи простий інтерферон-альфа), анагрелід, бусульфан.

Інтерферони гальмують поділ еритроїдного, гранулоцитарного і мегакаріоцитарного ростків. Стартова доза Пег-ІФН-а 90 мкг/тиж, стартова доза інтерферону-альфа 1 млн. МО три рази на тиждень, далі доза підвищується до 3-6 млн. МО тричі на тиждень. Дані препарати використовується особливо широко у вагітних, так як не роблять шкідливої дії на плід. На відміну від Пег-ІФН, звичайний інтерферон може мати виражену побічну дію в вигляді підвищення температури, вираженої слабості, нудоти, артралгії, депресії.

Анагрилід вибірково гальмує дозрівання мегакаріоцитів, мало впливаючи на інші паростки кровотворення. Його початкова доза 2 мг на день, максимальна – 10 мг. Побічні ефекти цього препарату пов'язані з артеріальними тромбозами, кровоточивістю, нирковою недостатністю, аритміями та розвитком кардіоміопатії.

Бусульфан використовується при непереносимості чи рефрактерності до гідроксисечовини. Початкова доза становить 2-4 мг/добу.

Для вибору тактики лікування застосовується Міжнародний Прогностичний Показник (IPSET).

Рекомендації по лікуванню пацієнтів, згідно групи ризику та наявності серцево-судинного ризику, представлені на рисунку 1 [2].

Клінічний випадок ілюструє практичне застосування наведених рекомендацій з діагностики та лікування ЕТ.

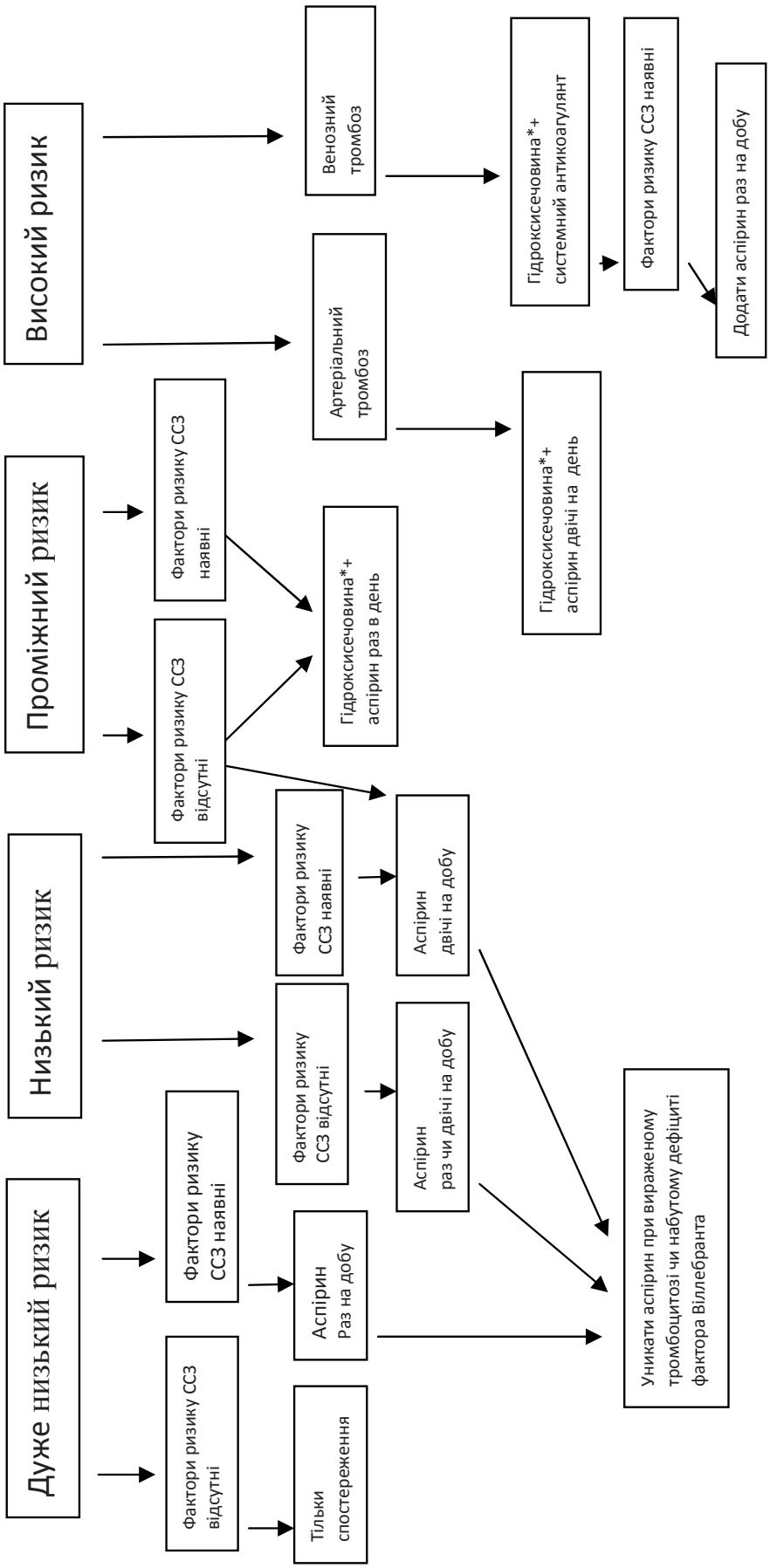


Рис.1. Алгоритм лікування хворих ЕТ згідно груп ризику.

Примітка: * - препарат другої лінії при непереносимості чи рефрактерності: Пег-ІФН, інтерферон чи бусульфан.

Клінічний випадок. 12 листопада 2019 у відділення кардіореанімації КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» була госпіталізована пацієнтка Б., 56 років, зі скаргами на інтенсивний пекучий біль за грудиною у спокої, задишку. З анамнезу відомо, що вперше пекучий загрудинний біль почав турбувати наприкінці жовтня 2019 р. Пацієнтка звернулась до кардіолога і з діагнозом «нестабільна стенокардія» була госпіталізована в кардіологічне відділення, де проходила лікування з 26.10.19 по 12.11.19, виписана без суттєвих змін, тиснучий біль за грудиною в спокої зберігався. Ввечері 12.11.19 відмітила посилення інтенсивності болю у спокої. Хвора викликала ШМД, доставлена в ОКЛ, госпіталізована у відділення кардіологічної реанімації. Із анамнезу життя: вузловий зоб, постійно приймає L-тироксин 50 мкг/д.

Об'єктивно: астенічної тілобудови, ІМТ=22,4 кг/м^2. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Периферичних набряків немає. Над легенями: перкуторно – легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання, хрипів немає. ЧД – 16/хв., сатурація О2=96-98% без інсуфляції О2. Перкуторно: межі відносної тупості серця в нормі. Аускультативно: серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. АТ на обох руках 130/70 мм рт. ст. ЧСС – 40/хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка по краю реберної дуги. Нирки, селезінка не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Фізіологічні відправлення – в нормі.

На ЕКГ від 12.11.19: елевація сегмента ST до 4 мм з позитивним Т в II, III, aVF, депресія сегменту ST до 3 мм з негативним Т в I, aVL, V1-V3; АВ-блокада III ст., з частотою шлуночкових скорочень – 50/хв (рис.2).

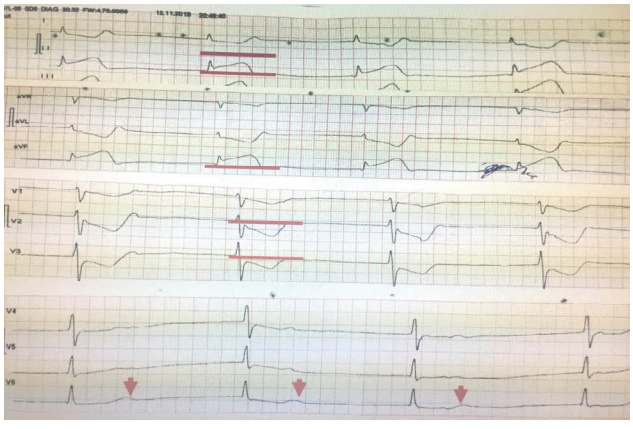


Рис. 2. ЕКГ від 12.11.19

Рівень Тропоніну Т від 12.11.19. – 1431 нг/л (норма до 14 нг/л).

На основі даних скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження був встановлений попередній діагноз: ІХС. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST по задній стінці лівого шлуночка (12.11.19). АВ-блокада III ст. СН I ст. Суп. Вузловий зоб, медикаментозно компенсований.

Ургентно 12.11.19 було проведено КВГ. Виявлено: правий тип коронарного кровотоку; стеноз ПКА 40% в проксимальному сегменті з ознаками пристінкового тромбоутворення; стеноз 40% у дистальному сегменті; емболізація задньобокової ГТК. В ПКА було імплантовано стент Xience Xpedition 4.0x28 mm.

Дані ЕКГ і Ехо-КГ пацієнтки свідчили про розвиток трасмурального ураження задньої стінки лівого шлуночка: корінь аорти 3,2 см, ліве передсердя 3,5 см, праве передсердя 3,6 см, правий шлуночок 3,0 см, нижня порожниста вена 1,8, спадається на 50% на вдосі, кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка 84 мл, кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка 36 мл, фракція викиду лівого шлуночку 51,1%, товщина міжшлуночкової перетинки 1,0 см, задньої стінки лівого шлуночка 1,0 см, незначна регургітація мітрального та тристулкового клапанів, фіброз аортального клапану, мінімальна регургітація на клапані легеневої артерії. Скоротливість стінок лівого шлуночка: міжшлуночкова перетинка, бічна, передня стінка та верхівка – нормокінез; задня стінка – базальний сегмент – гіпокінез. Заключення: Регіонарне порушення скоротливості міокарда ЛШ.

Після проведення тромбаспірації та стентування ПКА відмічались позитивні реперфузійні зміни міокарда (рис. 3).

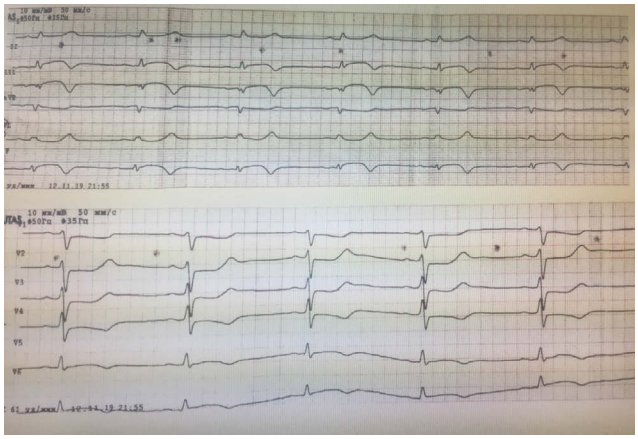


Рис. 3. ЕКГ після тромбаспірації та стентування ПКА

При обстеженні пацієнтки увагу привернули показники загального аналізу крові – виражений тромбоцитоз 620 *109/л і лейкоцитоз 13,5*109/л (при нормальній формулі крові). Подальша динаміка показників подана в таблиці 1.

Зміни, що вказували на підвищену тромбофільність, спостерігались і в коагулограмі, де відмічалася знижена тривалість капілярної кровотечі: протромбіновий час – 18,0 с, протромбіновий індекс 100% (80-105); МНВ – 1 (0,8-1,2); АЧТЧ – 38,1 (25,4-38,4); час рекальцифікації – 50с (60-120); фібриноген 4,6 г/л (2,0-4,0); тривалість капілярної кровотечі 1 хв (2,0-4,0).

При біохімічному аналізі крові виявлено низький атеросклеротичний індекс (2,8), що дає підстави ду-

Таблиця 1

Динаміка показників загального аналізу крові

Дата	Hb, г/л	Еритроцити $10^{12/л}$	Лейкоцити 10^9/л	ШОЕ, мм/год	Тромбоцити	Формула лейкоцитарна
13.11.19	113	3,89	13,5	–	620	–
16.11.19	113	3,9	10,9	–	698	–
21.11.19	115	3,97	8,8	25	1037	п-1%, с-63%, е-4%, б-0%, м-6%, л-25%, плазмоцит-1%
28.11.19	117	3,98	10,9	22	784	п-6%, с-55%, м-4%, л-32%, е-3%, б-0%

Таблиця 2

Результати молекулярно-генетичного дослідження мутаційного статусу генів

Ділянка гену, що досліджується	Метод	Параметр	Результат
JAK2, екзон 14	Алель-специфічна мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція з подальшим гель-електрофорезом продуктів	Мутація V617F гена JAK2	Мутація виявлена
CALR, екзон 9	Алель-специфічна мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція з подальшим гель-електрофорезом продуктів	Мутація 1-го типу гена CALR (делеція 52 нуклеотидних основ)	Мутація не виявлена
CALR, екзон 9	Алель-специфічна мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція з подальшим гель-електрофорезом продуктів	Мутація 1-го типу гена CALR (інсерція 5 нуклеотидних основ)	Мутація не виявлена

мати про перевагу гематологічної патології над атеросклерозом.

Результати біохімічного аналізу крові 13.11.19: глюкоза – 6,4 ммоль/л; альбумін – 35 г/л; загальний білок – 62 г/л; креатинін – 59 мкмоль/л; сечовина –5,7 ммоль/л; АЛТ – 46 Од/л; АСТ – 99 Од/л; натрій – 133,3 ммоль/л; калій – 4,78 ммоль/л; хлор – 98,5 ммоль/л; СРБ – 37,2 мг/л, ТТГ – 2,34 мкОд/мл; Т3 в. – 3,07 пмоль/л; Т4 в. – 20,58 пмоль/л;

В динаміці результати біохімічного аналізу крові від 21.11.19: загальний ХС – 2,92 ммоль/л; ТГ – 1,07 ммоль/л; ЛПВЩ – 0,76 ммоль/л; ЛПНЩ – 1,84 ммоль/л; АЛТ – 23,9 Од/л; АСТ – 27,4 Од/л; креатинін – 89 мкмоль/л; сечова кислота – 362,85 мкмоль/л.

При рентгенографії органів грудної порожнини та УЗД органів черевної порожнини даних за онкопатологію не виявлено.

Пацієнтка була проконсультована гематологом. Заключення: необхідно провести диференційну діагностику між есенціальним тромбоцитозом та первинним мієлофіброзом. Рекомендовано: продовжити дезагрегантну терапію; проведення трепанобіопсії та визначення JAK2-мутації.

Таким чином, був встановлений клінічний діагноз: ІХС. Гострий Q-інфаркт міокарда задньої стінки лівого шлуночка (12.11.19). АВ-блокада ІІІ ст. (12.11.19). КАГ 12.11.19 – стеноз ПКА 40% з пристінковим тромбозом, емболізацією дистальних гілок задньобокової ГТК. Стентування ПКА (12.11.19) – імплантовано стент Xience Xpedition 4.0x28 mm. СН І ст. зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Супутній діагноз: есенціальний тромбоцитоз, асоційований з мутацією гену JAK2 (V617F).

Аутоімунний тиреоїдит. Гіпотиреоз, середньої важкості, стан медикаментозної субкомпенсації.

Згідно класифікації IPSET, пацієнтка має високий ризик. Отже, специфічна терапія полягає у призначенні гідроксисечовини і аспірину.

Початкова доза гідроксисечовини становила 500 мг по 1 капсулі 2 рази на день, з контролем рівня тромбоцитів 1 раз на тиждень. Рекомендовано зменшення до 50% від вихідної при зниженні тромбоцитів <4000. Після досягнення стабільних показників ЗАК, контроль виконується 1 раз на 2 тижні, потім 1 раз на 4 тижні.

Супутнє лікування включало аспірин 100 мг 1 раз на добу, тікагрелор 90 мг двічі, аторвастатин 20 мг, бісопролол 2.5 мг на добу, вальсартан 40 мг на добу, пантопразол 40 мг на добу, левотироксин 37,5 мкг.

ВИСНОВОК

Першим проявом есенціального тромбоцитозу можуть бути тромбоемболічні ускладнення, зокрема інфаркт міокарду. Правильне своєчасне вста-

новлення діагнозу ЕТ дає змогу уникнути загрозливих ускладнень. Пацієнтам з ЕТ, діагностованим в безсимптомному або малосимптомному періоді, необхідно проводити стратифікацію ризику тромбоемболічних ускладнень згідно нових рекомендацій з своєчасним призначенням патогенетичної терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 12.11.2019
Після доопрацювання / Revised: 09.12.2019
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. The essential thrombocythemia, thrombotic risk stratification, and cardiovascular risk factors / Salvatrice Mancuso et al. // Adv Hematol. 2020; 2020: 9124821. https://doi: 10.1155/2020/9124821
2. Ayalew Tefferi, Alessandro M. Vannucchi & Tiziano Barbui. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018 // Blood Cancer Journal. 2018; 8 (1): Article number 2. doi: 10.1038/s41408-017-0041-8
3. Lyubarets T.F., Prokopenko I.N., Klimenko S.V., Mishchenyuk O.Y. [Modern aspects of pathogenesis and diagnosis of Ph'-negative chronic myeloproliferative diseases] // Oncohematology. 2012; 7 (3). [in Ukrainian]. Access mode. https://www.clinicaloncology.com.ua/article/4641/suchasni-aspekti-patogenezu-ta-diagnostiki-ph-negativnix-xronichnix-miyeloproliferativnix-zaxvoryuvan
4. Eftychia Demerouti, Athanassios Manginas, Evangelos Leontiadis et al. A 53-year-old woman with thrombocytosis and pulmonary embolism // Arch Med Sci. 2014; 10(1): 191-4. https:// doi: 10.5114/aoms.2014.40745
5. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances // Blood Reviews. 2016; 30 (6): 453-9. https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.06.001
6. Pósfai É., Marton I., Szőke A. et al. Stroke in essential thrombocythemia. J Neurol Sci. 2014;336:260–2.
7. Michiels J.J., Dulicek P., Berneman Z., Gadisseur A., Schroyens W. Venous Thrombophilia, Platelet von Willebrand Factor Mediated Arteriolar Microvascular Thrombosis in JAK2V617F Mutated Thrombocythemia and Acquired ADAMTS13 Deficiency as Causes of Intrahepatic Obstructive Microvascular Liver Diseases in Budd-Chiari Syndrome and Splanchnic Vein Thrombosis // J Cardiol and Cardiovasc Sciences. 2018; 2(5): 33-45. DOI: 10.29245/2578-3025/2018/5.1154
8. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Finazzi G., Budde U., van Vliet H.H. The Paradox of Platelet Activation and Impaired Function: Platelet-Von Willebrand Factor Interactions, and the Etiology of Thrombotic and Hemorrhagic Manifestations in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera // Semin Thromb Hemost. 2006; 32(6): 589-604. doi: 10.1055/s-2006-949664.
9. Melillo L., Tieghi A., Candoni A., Radaelli F., Ciancia R., et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry // Am J Hematol. 2009; 84(10): 636-40. doi: 10.1002/ajh.21504.
10. Pósfai É., Marton I., Borbényi Z., Nemes A. Myocardial infarction as a thrombotic complication of essential thrombocythemia and polycythemia vera // Anatol J Cardiol. 2016; 16(6): 397-402. https:// doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2015.6125
11. Camachoa F.J., Hernándeza N., Díaza E. et al. Essential thrombocythemia and acute myocardial infarction // Advanced Search. 2009; 62 (5): 583-5. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)71846-8
12. Soucy-Giguère M.C., Turgeon P.Y., Sénéchal M. What cardiologists should know about essential thrombocythemia and acute myocardial infarction: report of two cases and advanced heart failure therapies considerations // International Medical Case Reports Journal. 2019; 12: 253-9. https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S217568
13. Purva Sharma, Sameer Gupta, Pankit Patel, et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction as the first manifestation of essential thrombocytosis // Cureus Journal of Medical Science. 2019; 11(2): e4032. doi:10.7759/cureus.4032
14. Kristinsson S.Y., Landgren O. et al. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms // Haematologica. 2010; 95(7): 1216-20. https://doi: 10.3324/haematol.2009.020412
15. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., et al. Development and validation of an international prognostic score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) // Blood. 2012; 120(26): 5128-33. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067.
16. Palandri F., Polverelli N., Catani L., Sollazzo D., et al. Bleeding in essential thrombocythaemia: a retrospective analysis on 565 patients // British journal of heamatology. 2011; 156(2): 281-4. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08858.x
17. Kleman A., Singavi A.K., Michaelis L.C. Current Challenges in the Management of Essential Thrombocythemia // Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2017; 15 (10): 773-83.

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЦИТОЗ – ПЕРЕКРЕСТОК ГЕМАТОЛОГИИ И КАРДИОЛОГИИ

Обзор

[1]Нишкумай О.И., [1]Рокита О.И., [1]Черняева Е.И., [2]Коваленко А.А.

[1]Национальний медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина
[2]КНП «Александровская клиническая больница», Киев, Украина

Актуальность. Эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ) является патологией клональных гемопоэтических стволовых клеток, которая проявляется повышенным образованием тромбоцитов. Данная патология относится к миелопролиферативным заболеваниям. ЭТ встречается довольно редко. Чаще встречается у женщин в двух возрастных группах: 50-70 и 20-30 лет.

Цель. Оценить критерии диагностики, определить риск осложнений и, в зависимости от этого, план лечения эссенциального тромбоцитоза.

Методы. Анализ научных публикаций в международной электронной наукометрической базе данных PubMed по ключевым словам за период 2006-2020 гг. Сопоставление с клиническим случаем.

Результаты. В статье рассматривается патогенез, клиническая картина, критерии диагностики, определения риска осложнений и, в зависимости от этого, план лечения. ЕТ характеризуется увеличением количества мегакариоцитов (MGKC) в костном мозге (ВМ) и морфологическими изменениями в тромбоцитах, что приводит к функциональному нарушению последних. У ЕТ длительный бессимптомный период. Проявления заболевания противоположны: тромбоз и кровотечение. Среди множественных сосудов, которые могут быть повреждены, тромбоз коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда встречается у 5,3-12% пациентов. В этом клиническом случае пациенты должны лечиться в соответствии с принципами лечения острого коронарного синдрома, однако они также должны начать и патогенетическое лечение. В статье приведен клинический пример, иллюстрирующий необходимость ранней досимптомной диагностики ЭТ. На этом клиническом случае рассмотрены современные методы диагностики и лечения такого осложнения ЭТ, как инфаркт миокарда.

Выводы. Пациентам с ЭТ, диагностированным в бессимптомном или малосимптомном периоде, необходимо проводить стратификацию риска тромбоэмболических осложнений согласно новым рекомендациям со своевременным назначением патогенетической терапии.

Ключевые слова: эссенциальный тромбоцитоз, инфаркт миокарда, миелопролиферативные заболевания.

ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS IS THE INTERSECTION OF HEMATOLOGY AND CARDIOLOGY

Review

[1] Nishkumay O.I., [1]Rokita O.I., [1]Chernyaeva E.I., [2]Kovalenko A.A.

[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]Oleksandrivska Kyiv city clinical hospital, Kyiv, Ukraine

Relevance. Essential thrombocytosis (ET) is a pathology of clonal hematopoietic stem cells, which is manifested by increased platelet formation. This pathology is quite rare and refers to myeloproliferative diseases. It is more common for women in two age groups: 50-70 y.o. and 20-30 y.o.

Objective. Evaluate diagnostic criteria, determine the risk of complications and, depending on this, a treatment plan for essential thrombocytosis.

Methods. Analysis of scientific publications in PubMed by keywords for the period 2006-2020. Case Comparison.

Results. The article discusses the pathogenesis, clinical picture, diagnostic criteria, determining the risk of complications and, depending on this, the treatment plan. ET is characterized with an increase in the number of megakaryocytes (MGKC) in the bone marrow (BM) and morphological changes in platelets, resulting in functional impairment of the latter. ET has long asymptomatic period. Manifestations of the disease are opposite: thrombosis and bleeding. Among multiple vessels that can be impaired, thrombosis of coronary arteries with a myocardial infarction development occurs in 5,3-12% of patients. In this clinical case patients have to be treated according to the guidelines of management of acute coronary syndrome, however they also have to start pathogenetic treatment. The article provides a clinical example illustrating the need for early pre-asymptomatic diagnosis of ET. In this clinical case, modern algorithms for the diagnosis and treatment of such complications of ET as myocardial infarction are considered.

Conclusions. From the above we can conclude that early asymptomatic diagnosis of ET is needed for stratification of the risk of thromboembolic complications according to new recommendations with timely startetd pathogenetic therapy.

Key words: essential thrombocytosis, myocardial infarction, myeloproliferative diseases.