

Наукове періодичне видання

МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Науковий журнал

26 (26) 2022

Львів
2022

Наукове періодичне видання
Медичний форум

Науковий журнал

26 (26) 2022

Редактор, коректор – Римарчук Л.Г.
Верстка-дизайн – Марєєва А.О.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих в журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 20513-10313Р від 20 грудня 2013 р.
Засновник журналу: «Львівська медична спільнота»

Видавець: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicinelviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39

© «Львівська медична спільнота», 2022
© Автори наукових статей, 2022
© Оформлення Яковенко С.А., 2022

ЗМІСТ

Вороняк М. І., Кокоруз М. В., Худзій С. С., Новак В. Л. ВИЗНАЧЕННЯ ДРАЙВЕРНИХ МУТАЦІЙ ПРИ RH-НЕГАТИВНИХ МІСЛОПРОЛІФЕРПАТИВНИХ НЕОПЛАЗІЯХ.....	4
Даниш Т. В., Шурко Н. О., Дульцева Н. А., Мадич С. Є. ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЛІЗОВМІСНИХ НАНОЧАСТИНОК У ТЕХНОЛОГІЯХ ОДЕРЖАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗСІДАННЯ КРОВІ ТА ФІБРИНОЛІЗУ.....	7
Колотвіна Л. І., Данильчук Г. О., Корнован Г. В., Коваленко С. Ф., Колотвін А. О. БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ З ПОЗИЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ.....	10
Нікітенко Р. П., Косован В. М., Воротинцева К. О., Койчев Є. А. ЗНАЧЕННЯ ФАРБУВАННЯ «СТОРОЖОВИХ» ЛІМФОВУЗЛІВ В ХІРУРГІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ.....	14
Равлів Ю. А., Томків А. А. АНАЛІЗ ЦІНОВОЇ КОН'ЮКТУРИ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ГЛЮКОМЕТРІВ.....	20
Тещук В. Й., Тещук Н. В., Руських О. О., ДО ПИТАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ ПЕРИФЕРІЙНИХ НЕРВІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ.....	23

Вороняк М. І.,

*кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Кокоруз М. В.,

*молодший науковий співробітник лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Худзій С. С.,

*молодший науковий співробітник лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Новак В. Л.,

*доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент Національної академії медичних наук України
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

ВИЗНАЧЕННЯ ДРАЙВЕРНИХ МУТАЦІЙ ПРИ RH-НЕГАТИВНИХ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ НЕОПЛАЗІЯХ

У роботі описується роль мутацій JAK2, CALR та MPL в патогенезі мієлопроліферативних захворювань.

Ключові слова: істинна поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, первинний мієлофіброз, драйвені мутації.

The paper describes the role of JAK2, CALR and MPL mutations in the pathogenesis of myeloproliferative diseases.

Key words: true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, driven mutations.

Rh-негативні мієлопроліферативні новоутворення (МПН)-це гетерогенна група клональних захворювань стовбурових клітин гемопоезу, що характеризуються надмірною продукцією одного або декількох типів мієлоїдних клітин. Згідно класифікації пухлин гемопоетичної та лімфоїдної тканини, прийнятої Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я у 2016 році, до даної категорії відносяться істинна поліцитемія (ІП), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), та мієлофіброз, який може бути класифікований як первинний (ПМФ), так і вторинний щодо ІП та ЕТ [1, 2]. Усі МПН можуть трансформуватись у вторинну гостру мієлоїдну лейкемію, яку називають бластною фазою МПН, яка зазвичай не піддається звичайній хіміотерапії та має несприятливий прогноз. 15-річний ризик лейкемії оцінюється у 2,1% до 5,3% для ЕТ, від 5,5% до 18,7% для ІП та більше 20% для ПМФ. У Європі частота МПН коливається від 0,4 до 2,8 на 100 000 населення в рік, у ІП – 0,38 до 1,7/100,000 у ЕТ та 0,1 до 1/100 000 у ПМФ. МРН мають клінічну гетерогенність, у деяких пацієнтів нормальна тривалість життя, у інших-прогресування захворювання або ускладнення, що загрожують життю. Середня виживаність становить близько 20 років для ЕТ, 14 років для ІП та 6 років для ПМФ; відповідні значення для пацієнтів молодше 60 років складають 33, 24 та 15 років. ІП та ЕТ супроводжуються серцево-судинними подіями, переважно тромбозами та рідше геморагіями. Лікування головним

чином зосереджено на зменшенні ризику тромбозу, контролі мієлопроліферації, поліпшення симптомів та лікування супутніх ускладнень [3].

Всі ці захворювання мають подібні патоморфологічні, патофізіологічні, гематологічні та клінічні прояви. Порушення діяльності стовбурових клітин, що характеризуються автономною проліферацією одного або більше паростків гемопоезу (еритроїдного, мієлоїдного, мегакаріоцитарного) в кістковому мозку, результатом чого є надмірна кількість клітин периферичної крові і, в деяких випадках, печінці і селезінці. МПН іноді описуються як порушення клітинних стовбурових клітин крові. Це означає, що вони виникають внаслідок зміни або мутації в ДНК однієї крові стовлової клітини. Ця зміна (або зміни) призводить до розвитку енормальних клітин крові та, в цьому випадку, надвиробництвом клітин крові. У МПН оригінальна мутація зберігається, коли уражена стовбура клітина ділить (проліфератує) і виробляє «клон»: група однакових стовбурових клітин, у всіх з однаковими дефектами [4, 5].

Завдяки успіхам молекулярної генетики вдалося встановити механізми розвитку даних розладів. Було встановлено, що причиною розвитку цих патологій є мутації генів, які приводять до синтезу білків, що володіють посиленою неконтрольованою кіназною активністю, яка призводить до активації сигнальних шляхів, що сприяють збільшенню проліферативної активності клітин мієлоїдного

ряду, пригнічення апоптозу; зменшує залежність клітин від зовнішніх механізмів регуляції і знижує клітинну адгезію.

Якщо для ХМЛ основним цитогенетичним маркером є Філадельфійська хромосома (у понад 95% випадків), а молекулярним – мутантний ген BCR-ABL, то для інших мієлопроліферативних захворювань, при яких Філадельфійська хромосома не виявляється (так званих Ph – негативних) єдиного молекулярного маркера немає. Найчастіше виявляється мутація JAK2 (V617F) (в 90 – 95% випадків при захворюваннях есенціальною поліцитемією, 50 – 70% – при есенціальній тромбоцитемії та 40 – 50% – при ідіопатичному мієлофіброзі) [4, 5, 6, 7].

Ген JAK2 розташований в короткому плечі хромосоми 9 і складається з 25 екзонів, а його білок містить 1132 амінокислоти. Точкова мутація V617F являє собою заміну гуаніну на тимін в положенні 1849 екзону 14, в результаті чого синтезується білок, в якому замість валіну присутній фенілаланін, що приводить до підвищеної кіназної активності. Внаслідок цього відбувається посилена неконтрольована проліферація клітин крові еритроїдного, мегакаріоцитарного та гранулоцитарного видів, в результаті чого і виникають ХМПЗ. Відома також інша мутація гену JAK2, яка зустрічається виключно при ІП і розташована в 12 екзоні. Вона виявляється менш ніж у 2% пацієнтів з ІП, і характеризується порушенням проліферації і диференціювання клітин способом, близьким до такого при V617F [8, 9].

Відкриття мутації JAK2 V617F призвело до перегляду діагностичних критеріїв, критеріїв відповіді на проведену терапію, а також стало стимулом для створення нового класу таргетних препаратів – низькомолекулярних інгібіторів янус-кіназ, які показали хорошу ефективність і безпеку в клінічних дослідженнях [6, 7].

Мутації в гені кальретикуліна (CALR- мутація) другі по частоті при Ph-негативних мієлопроліферативних захворюваннях після мутації Jak2 V617F. Ці мутації не виявляються у пацієнтів з істинною поліцитемією і зустрічаються лише у JAK2 – негативних пацієнтів, що значно покращує діагностику есенціальною тромбоцитемії і первинного мієлофіброзу. Ген CALR розташований на короткому плечі хромосоми 19 і складається з 9 екзонів, що становлять 3 домена. Описано близько 36 типів різних мутацій гена CALR (основні в екзоні 9), що призводять до підвищеної активації сигнального шляху і, як наслідок, посилення проліферації мегакаріоцитів. Більшу частину мутацій складають мутації 9-го екзону: у 53% CALR позитивних хворих виявляється делеція 52 нуклеотидів (тип 1), у 31,7% – інсерція 5 нуклеотидів (тип 2), в інших випадках – інші інсерції і делеції. Всі мутації гена CALR призводять до зсуву рамки читування і зміни С-кінцевої послідовності білка кальретикуліна. [5, 6, 10, 11].

Більшу частину мутацій складають мутації 9 екзону: 1й тип – 52-нуклеотидна делеція і 2-й тип – 5-нуклеотидна вставка (53% і 32% поширюваності відповідно). Мутації 1го типу значно частіше зустрічаються при первинному мієлофіброзі, ніж при есенціальній тромбоцитемії.

Відносно часто зустрічаються точкові MPL- мутації (W515L та W515K), які характерні тільки

для ЕТ та ПМФ. Ці мутації виявляють приблизно у 4% спостережень при ЕТ, і в 8% спостережень при ПМФ. Тестування цих мутацій може допомогти в діагностиці даних неоплазій і рекомендується у пацієнтів з підозрою на ЕТ або ПМФ, які не мають мутації JAK2 V617F. Ген рецептора тромбоцитину (MPL) відноситься до суперсімейства рецепторів цитокінів, розташований на короткому плечі хромосоми 1 в позиції 34.2 і включає 12 екзонів. Тромбопоетин після зв'язування з позаклітинним доменом рецептора викликає фосфорилування і активацію тирозинкінази JAK2, фосфорилування і активацію MPL, передачу сигналу через STAT- шлях. Дослідження показали, що рівень експресії рецептора MPL має важливе значення для виникнення та прогресування МПН [5, 6, 12, 13].

Згідно класифікації 2016 року саме ці три мутації виступають основними молекулярними маркерами при діагностиці Ph-негативних МПН (ІП (JAK2V617F і exon 12), ЕТ та ПМФ (JAK2V617F, CALR і MPL) [1, 2].

При ПМФ і ЕТ виявляються й інші мутації, зокрема TET2, IDH, ASXL1, DNMT3A. Жодна з них не специфічна для класичних Ph-негативних МПЗ, а їх патогенетична значимість досліджується. Мутації в гені сім'ї TET (TET2) зустрічаються приблизно в 15% випадків ПМФ і пов'язані з віком і анемією, але немає ніякої кореляції з загальним виживанням або ризиком лейкемічної трансформації. Мутації виявляються приблизно в 5% випадків і пов'язані з поганим прогнозом. Клінічне значення мутацій в інших генах, у тому числі IDH1, IDH2, ASXL1, SH2B3, IKZF1, CBL і NRAS, наразі залишається неясним, хоча очікується збільшення ролі цих мутацій в діагностиці МПН та надання додаткової прогностичної інформації. Тільки у 2% пацієнтів з ІП, та у 10% – з ЕТ і ПМФ не виявлено ніяких відомих на теперішній час соматичних мутацій [2]. Таким чином, генетичні перебудови відіграють важливу роль у патогенезі МПЗ. Тому визначення соматичних мутацій при мієлопроліферативних захворюваннях методами молекулярної діагностики набуває все більшого значення при діагностиці та лікуванні даної патології.

Метою роботи було виявлення мутацій V617F гену JAK2; W515K, W515L гену MPL; Del 52 bp, Ins 5 bp гену CALR.

Матеріали і методи. Матеріали і методи. Матеріалом досліджень була периферична кров 294 пацієнтів (173 чоловіків та 121 жінка) з підозрою на МПН, які проходили лікування в ДУ «ІПКТМ НАМН України». Забір венозної крові проводився в вакуумні пробірки з K₂ EDTA ємністю 3 мл. Виділення ДНК проводилося з крові об'ємом 1 мл у двох повторях для кожного пацієнта за допомогою реактиву «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» фірми «Литех». У випадку необхідності довготривалого зберігання отримане ДНК заморожували в морозильнику при – 20 °С.

Визначення мутації проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛПР) в режимі реального часу постановкою мультиплексової реакції. При дослідженні всіх мутацій алель 1 («дикого типу») маркувалась флюорофором HEX, алель 2 (мутована) визначалася по каналу FAM.

Ампліфікація проводилась на приладі CFX-96™ Real-Time System виробництва фірми Bio-Rad (США). Кожен зразок ДНК хворого досліджувався у двох повторях, та для уникнення хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів під час кожної ампліфікації ставили негативний контроль та 3 позитивні контроли. Зчитування результатів проводилось за допомогою програми CFX Manager™ Software 3.0. Результати аналізу дозволяють дати три типи заключень: гомозигота за нормальною аллелю 1; гетерозигота (одночасно алель1 + алель2) і гомозигота по патологічній аллелі 2. Аналіз здійснювали за кривими накопичення флуоресцентного сигналу від кожного зразка. Для гетерозиготного зразка різниця циклів виходу кривих накопичення флуоресцентного продукту з нормальним і мутантом варіантом повинна бути не більше 1,5.

У 294 зразках крові пацієнтів з підозрою на МПН мутацію JAK2 V617F було виявлено в 102 (58 жінок на 44 чоловіків та 58 жінок). Серед jak2 негативних зразків крові пацієнтів з підозрою на ET та

ПМФ було проведено 75 досліджень на виявлення мутацій генів CALR та MPL. Було виявлено 8 випадків мутацій DEL 52 bp та 5 INS 5 bp гену CALR та 1 випадок мутації W515L гену MPL.

Обговорення. Виявлення даних драйверних мутацій допомагає точніше диференціювати тип МПН, а також надає важливу прогностичну інформацію. Що стосується діагнозу ПП, то це майже завжди супроводжується мутацією JAK2. В цей же час ця драйверна мутація не може інакше відрізнити один МПН від іншого; однак при ПМФ вищий алельний тягар JAK2V617F ніж при ET. З прогностичної точки зору, при ET ризик тромбозу пов'язаний з наявністю мутацій JAK2 є більш високий, тоді як наявність CALR мутацій 1 типу при ET та ПМФ віщує чудове виживання.

Висновки. Таким чином, генетичні перебудови відіграють важливу роль у патогенезі МПЗ. Тому визначення соматичних мутацій при мієлопроліферативних захворюваннях методами молекулярної діагностики набуває все більшого значення при діагностиці та лікуванні даної патології.

Література:

1. Swerdlow, S. H. et al. (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J / 4th edn, Volume 2. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017).
2. Tiziano Barbui, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion / Tiziano Barbui, Jürgen Thiele, Heinz Gisslinger, Hans Michael Kvasnicka, Alessandro M. Vannucchi, Paola Guglielmelli, Attilio Orziani and Ayalew Teffer. *Blood Cancer Journal*. 2018. 8:15. DOI 10.1038/s41408-018-0054-y
3. Giuseppe G. Impact of Mutational Profile on the Management of Myeloproliferative Neoplasms: A Short Review of the Emerging Data / Loscocco G. G., Guglielmelli P., Vannucchi A. M. // *OncoTargets and Therapy* 2020;13 12367–12382
4. Greenfeld G. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms/ Greenfeld G, McMullin M.F. and Mills K. *J Hematol Oncol*. 2021. 14:103. URL: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01116-z>
5. Grabek J. MPN: The Molecular Drivers of Disease Initiation, Progression and Transformation and their Effect on Treatment/Grabek J., Straube J., Bywater M. et al. *Cells*. 2020. 9. 1901. P. 1–32. DOI:10.3390/cells9081901
6. Cervantes F. JAK inhibitors: beyond spleen and symptoms? / Cervantes F., Mesa R., Harrison C. *Haematologica* 2013. 98(2). P. 160–162.
7. Jovanovic J. V. Establishing optimal quantitative-polymerase chain reaction assays for routine diagnosis and tracking of minimal residual disease in JAK2-V617F-associated myeloproliferative neoplasms: a joint European LeukemiaNet/MPN&MPN-EuroNet (COST action BM0902) study / Jovanovic J. V., Ivey A, Vannucchi A. M. et al. / *Leukemia*. 2013 Oct; 27(10).P. 2032–2039.
8. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics / Critical Reviews in Oncology. *Hematology*. 2016. 98 : 375–389.
9. Tabarrokhi A., Tiu R. Molecular Genetics of Myelofibrosis and its associated Disease Phenotypes. *Translational Medicine @ UniSa*. 2014. 8(7) : 53–64.
10. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013. 369 : 2379–2390.
11. Shuichi Shirane, Marito Araki, Soji Morishita, Yoko Eda et al. JAK2, CALR, and MPL mutation spectrum in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Hematologica*. 2015. 100 : 46–48.
12. Sangkhae V, Etheridge SL, Kaushansky K, Hitchcock IS. The thrombopoietin receptor, MPL, is critical for development of a JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 2014. 124(26) : 3956–63. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587238
13. J Chou FS, Mulloy JC. The thrombopoietin/MPL pathway in hematopoiesis and leukemogenesis. *J Cell Biochem*. 2011.112(6) :1491–8. DOI: 10.1002/jcb.23089

Даниш Т. В.,
кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії біохімії крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Шурко Н. О.,
старший науковий співробітник лабораторії біохімії крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Дульцева Н. А.,
молодший науковий співробітник лабораторії біохімії крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Мадич С. Є.,
молодший науковий співробітник лабораторії біохімії крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЛІЗОВМІСНИХ НАНОЧАСТИНОК У ТЕХНОЛОГІЯХ ОДЕРЖАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗСІДАННЯ КРОВІ ТА ФІБРИНОЛІЗУ

З метою підвищення ефективності технологій одержання препаратів факторів зсідання крові та фібринолізу з плазми крові використані методи магнітоафінної сепарації на новосинтезованих залізовмісних наночастинках. Розроблені технології можуть стати основою для розробки терапевтичних препаратів.

Ключові слова: нанотехнологія, магнітні наночастинки, фактори зсідання крові, фібринолітичні препарати, технологія одержання.

For increase the efficiency of technologies for obtaining drugs of blood clotting and fibrinolysis factors from blood plasma, methods of magneto-affinity separation on newly synthesized iron-containing nanoparticles were used. The developed technologies can become the basis for the development of therapeutic drugs.

Key words: nanotechnology, magnetic nanoparticles, blood clotting factors, fibrinolytic drugs, production technology.

Вступ. Нанотехнологія за останнє десятиліття стала однією з найбільш перспективних сфер розвитку науки, що бурхливо розвивається. Вдосконалення нанотехнологічних методів відбувається за рахунок поєднання суміжних галузей знань (хімії, фізики, біології, медицини тощо).

Застосування наноматеріалів в біо-медичній галузі є пріоритетним напрямком для вирішення найбільш актуальних проблем. Зокрема, відомі наступні способи використання магнітних наночастинок [1, с. 1; 2, с. 2108; 3, с. 1]:

- для високоспецифічної магнітної сепарації біологічних молекул;
- методи пробопідготовки біоб'єктів для наступних високотехнологічних досліджень (дослідження протеому, метаболізму, молекулярної діагностики тощо);
- цитологічні (цитоморфологічні) дослідження;
- створення високочутливих біосенсорів та мікрочіпів;
- біосепарація клітин;
- *in vivo* діагностика та терапія (локальна керування гіпертермія при онкологічних захворюваннях, тераностика);

- цільовий транспорт терапевтичних засобів (наприклад, генотерапія);
- конструювання тканин та органів для трансплантології.

Поряд з цим актуальним завданням є удосконалення розроблених наноматеріалів та методів аналітичних досліджень з метою їх впровадження в практичну медицину.

У попередніх роботах нами було запропоновано застосування макропористих кремнеземних носіїв для синтезу низки біоспецифічних сорбентів шляхом ковалентної модифікації [4, с. 83]. Були вивчені основні властивості різних типів сорбентів (за лігандами) за сорбційно-десорбційною здатністю стосовно альбуміну, проферментів та активних факторів протромбінового комплексу, протеїназ фібринолітичної системи, імуноглобуліну G, антитромбіну III, апротиніну.

В ході виконання попередніх досліджень колективом лабораторії біохімії крові були отримані наступні результати:

- синтезовані макропористі кремнеземні сорбенти з лігандами пара-хлор-бензил, гепарин, декстрансульфат, філлофоран, фурцеллоран, граміцидин С, бацитрацин, L-лізин, L-аргінін [4, с. 85];

– синтезовані кремнеземні сорбенти з лігандами – тріазиновими (Активний яскраво-оранжевий КХ, Активний фіолетовий 4К, Активний яскраво-голубий КХ, Активний яскраво-червоний 5СХ, Procion blue HB, Procion blue MXR, Procion yellow HE3G, Procion gelb M4R, Cibacron brilliant yellow 3GP, Procion red MX5B, Reactive brown 10, Reactive red 120, Reactive green 5, Reactive green 19) та вінілсульфоновими барвниками (Активний пурпуровий 4 СГ, Активний яскраво-червоний 4ЖТ) [5, с. 63];

– досліджені сорбційно-десорбційні властивості синтезованих сорбентів стосовно альбуміну, факторів протромбінового комплексу, плазміногену, урокінази, антитромбіну III, α_2 -антиплазміну, апротиніну, імуноглобуліну G [4, с. 85];

– створені технології виділення та очищення факторів II, VII, VIII, IX, X, плазміногену, антитромбіну III, імуноглобуліну G з субфракцій плазми крові, урокінази з сечі, апротиніну з легенів ВРХ [7, с. 1; 8, с. 1; 9, с. 1];

– запропоновані схеми фракціонування та хроматографічного очищення білків легко поєднуються з різноманітними методами антивірусної обробки [10, с. 367];

– методи біоспецифічної хроматографії, які застосовуються в процесі очищення білкових факторів, дозволяють повністю видалити три(*n*-бутил)фосфат, Тритон X-100, тіоціанат натрію – потенційні токсичні агенти;

– експериментально обґрунтовано ефективність поєднання сольвент-детергентного та тіоціанатного методів антивірусної обробки в одній технологічній схемі, що дозволило суттєво покращити безпеку біопрепаратів.

Попередні роботи, проведені в лабораторії, показали можливість використання методу афінної хроматографії на кремнеземній матриці з активними барвниками – лігандів для очищення низки білків плазми крові (зокрема, факторів протромбінового комплексу – серинових протеїназ трипсिनного типу) та продемонстрували ряд переваг цього методу.

Основною ідеєю даного дослідження є застосування набутого досвіду синтезу сорбентів та хроматографічного розділення білкових макромолекул в нанобіотехнології – направлена модифікація синтетичних залізовмісних наночастинок біоспецифічними маркерами. Оскільки магнітні наночастинок мають велику питому площу для зв'язування біомолекул та легко можуть бути відокремлені з розчину з допомогою магнітних сепараторів, розроблені нами методи синтезу хроматографічних сорбентів та технології одержання білкових препаратів з плазми крові з використанням афінної хроматографії будуть вдосконалені з використанням методу магніто-афінної хроматографії. Застосування даної технології в процесі отримання високоочищених факторів з'єднання чи фібринолізу суттєво зменшить втрати біологічної активності досліджуваних протеїнів.

Функціоналізацією магнітних наночастинок специфічними біомолекулами створюють біосенсиори для визначення різноманітних аналітів. Магнітні біосенсиори можна розділити на дві категорії: закріплені на поверхні та суспендовані в об'ємі. На поверхневих датчиках застосовуються елементи

зчитування, що складаються з сенсорних поверхонь, таких як магніторезистивні тонкоплівкові елементи, які можна функціоналізувати за допомогою біомолекул. Це означає, що вони чутливі лише до магніту частинки в безпосередній близькості від поверхні сенсора. З іншого боку, об'ємні біосенсиори зондують весь обсяг зразка. Одним з прикладів об'ємного датчика є оптомагнітний датчик, в якому магнітні частинки, модифіковані через зв'язок зонд-мішень, розпізнаються оптично, або через зміну оптичного пропускання, або через розсіяне світло. Іншим прикладом об'ємного магнітного біосенсора є броунівські релаксаційні біопробы, що базуються на зміні частотно-залежних магнітних властивостей магнітних наночастинок з кон'югованими біоспецифічними лігандами при зв'язуванні цільового аналіту. Саме такий спосіб детекції буде зреалізований при виконанні даного наукового дослідження.

Отже, розробка методу магніто-оптичного визначення властивостей магнітних наночастинок – важливе завдання даного наукового дослідження, реалізація якого сприятиме виконанню інших поставлених цілей: виявлення біогенних магнітних частинок в біологічних рідинах, одержання та модифікація синтетичних частинок біоспецифічними аналітами для створення діагностиків по виявленню цільових макромолекул та розробки методу магніто-афінної хроматографії факторів з'єднання крові та фібринолізу.

Мета дослідження – підвищити ефективність технології одержання препаратів факторів з'єднання крові та фібринолізу з плазми крові з використанням магнітоафінної сепарації на новосинтезованих залізовмісних наночастинок.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті виконання даного дослідження одержані наступні науково-практичні результати:

– на підставі досягнень світової наукової спільноти теоретично обґрунтовано основні принципи та підходи аналізу властивостей магнітних наночастинок з прикладною метою – створення діагностиків різноманітних захворювань, в тому числі порушень з'єднаної та фібринолітичної систем крові;

– з метою дослідження властивостей біогенних та синтетичних магнітних наночастинок створено лабораторний стенд з використанням джерел лазерних променів, пристрою для створення зовнішнього магнітного поля та фотоприймача сигналу;

– розроблено новий, надзвичайно чутливий експрес магніто-оптичний метод, призначений для кількісного аналізу біогенних магнітозалежних наночастинок (на прикладі гемозоїну) в крові та інших біологічних рідинах;

– експериментально підтверджена можливість та ефективність його використання для швидкого тестування синтетичних магнітних наночастинок на придатність їх використання в медико-біологічних дослідженнях, зокрема для аналізу взаємодії з факторами з'єднання крові та фібринолізу, їх активаторів та інгібіторів, створення гемостатичних та фібринолітичних препаратів на основі магнітної біосепарації;

– розроблено оригінальні технології одержання залізовмісних наночастинок;

– одержано нові наночастинки з магнетитовими (Fe_3O_4), гематитовими ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) та маггемітовими ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ядрами;

– для підвищення їх стабільності у водних розчинах поверхню модифіковано додатковими оболонками з крохмалю, декстрану, силікагелю тощо;

– проведено магнітну сепарацію одержаних наночастинок за розмірами: 50 ± 10 , 100 ± 10 , 250 ± 20 , 500 ± 25 нм;

– одержані магнітні наночастинки функціоналізовано карбоксильними та аміногрупами;

– досліджено вплив синтезованих наночастинок на активність факторів зсідання крові VIII та IX;

Висновки. Легкість синтезу та хімічної модифікації поверхні магнітних наночастинок з розмірами, порівнянними з біологічно важливими ліган-

дами, надає переваги їх застосування для клінічної діагностики та терапії. Використання наночастинок для розділення та концентрування цільових аналітів під час підготовки зразків, які є основними етапами багатьох біологічних досліджень для діагностики захворювань – ще одне з переваг їх застосування.

Експериментальними дослідженнями підтверджено, що синтезовані магнітні наночастинки можуть бути придатними для подальшого аналізу факторів зсідання крові та фібринолізу (створення діагностикумів), для ефективного застосування та модернізації технологічних схем виділення білкових факторів плазми крові методом магнітної афінної хроматографії (біосепарації) та швидкого видалення вірусінактивуючих речовин в процесі одержання препаратів плазми крові.

Література:

1. Katz, E. Magnetic Nanoparticles. *Magnetochemistry*. 2020. V. 6. No. 6. P. 1–6.
2. Magnetic iron oxide nanoparticles / Muller, R. N., Laurent, S., Forge, D., et al. *Chemical Reviews*. 2008. V. 108. P. 2064–2110.
3. Hapel, M. Magnetic Nanoparticles in Nanomedicine. *Magnetochemistry*. 2020. V. 6. No. 3. P. 1–17.
4. Даниш Т. В. Синтез та вивчення властивостей афінних сорбентів, придатних для виділення та очищення протеїназ із плазми крові / Т. В. Даниш, М. І. Вороняк, М. М. Вус, Н. А. Дульцева, Л. В. Орлова, Н. О. Шурко. *Міжв. зб. «Гематологія і переливання крові»*. К. : Атіка-Н. 2008. Т. II. Вип. 34. С. С. 83–87.
5. Синтез кремнеземних сорбентів з лігандами – активними барвниками тріазинового ряду / Т. Даниш, М. Вороняк, Н. Дульцева, Н. Шурко. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2008. Вип. 47. С. 63–69.
6. Шурко Н. О., Даниш Т. В., Вороняк М. І. Застосування барвник-лігандної хроматографії для очищення фактора VIII зсідання крові. *Біологічні студії*. 2017. Т. 11. № 1. С. 67–74.
7. Деклараційний патент на винахід № 68868А, Україна, МКВ⁷ С12N9/96, С07G7/00, А61К38/02. Спосіб одержання плазмінотену / Даниш Т. В., Магерівський Ю. В., Брагінець О. Г., Даниш О. Й., Івасик В. В. Опубл. 16.08.2004, бюл. № 8.
8. Патент України на корисну модель № 24182 від 25.06.2007 р., С12N 9/96, А61К 38/02. Спосіб виділення та очищення тромбіну / Магерівський Ю. В., Брагінець О. Г., Шурко Н. О., Даниш О. Й., Вороняк М. І., Вус М. М., Орлова Л. В., Даниш Т. В. Бюл. № 9. 2007 р.
9. Патент України на винахід № 107382 від 25.12.2014 р. Спосіб виділення фактора згортання крові IX / Дульцева Н. А., Даниш Т. В., Новак В. Л. Бюл. № 24. 2014.
10. Даниш Т. В. Розробка методів солюбілізації мембран вірусів та їх застосування при виготовленні препаратів крові. *Біологія тварин*. 2010. Т. 12. № 1. С. 367–375.

Колотвіна Л. І.,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету

Данильчук Г. О.,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету

Корнован Г. В.,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету

Коваленко С. Ф.,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету

Колотвін А. О.,
кандидат медичних наук,
асистент кафедри загальної та військової хірургії
Одеського національного медичного університету

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ З ПОЗИЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

В Україні, як і в цілому у світі, серцево-судинні захворювання є головною причиною смертності, більшість з яких може бути попереджена шляхом модифікації факторів ризику. Протягом багатьох років визнання поняття безсимптомної гіперурикемії та її зв'язок з розвитком серцево-судинної патології є предметом дискусій та наукових досліджень.

Ключові слова: безсимптомна гіперурикемія, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, клімактеричний синдром.

In Ukraine, as in the whole world, cardiovascular diseases are the main cause of mortality, most of which can be prevented by modifying risk factors. For many years, the recognition of the concept of asymptomatic hyperuricemia and its relationship with the development of cardiovascular pathology has been the subject of discussions and scientific research.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, cardiovascular diseases, arterial hypertension, climacteric syndrome.

Мета роботи. Підсумувати існуючу інформацію в літературних та електронних ресурсах щодо асоціації безсимптомної гіперурикемії з кардіоваскулярною патологією та проаналізувати її вплив на перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з клімактеричним синдромом.

Серцево-судинні захворювання займають лідируючі позиції в загальній структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення у всьому світі. Протягом останнього десятиріччя в літературі активно висвітлюється роль факторів, асоційованих з розвитком кардіоваскулярних захворювань, а саме ожиріння, куріння, дисліпідемії, сімейний анамнез розвитку серцево-судинних захворювань в молодому віці. Особливий інтерес представляє вивчення додаткових факторів ризику, в тому числі безсимптомної гіперурикемії та зв'язок між цим відносно новим фактором ризику та розвитком серцево-судинної патології. Поширеність безсимптомної гіперурикемії досить висока та складає за

даними ряду дослідників 16–17% серед дорослого населення [1, 2, 3]. Протягом останніх десятиліть відмічається тенденція до зростання розповсюдженості її в популяції, що пов'язано зі зміною способу життя населення в економічно розвинених країнах. Постійне переїдання, надмірне вживання алкоголю (особливо пива), м'ясної їжі і морепродуктів, малорухливий спосіб життя, зловживання газованими напоями з високим вмістом фруктози сприяють значному підвищенню концентрації сечової кислоти в сироватці крові [4, 5, 6, 7]. Безсимптомна гіперурикемія представляє собою стан, при якому спостерігається стійке підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові вище максимального значення, визначеного як норма та за відсутності симптомів або ознак депозиції кристалів [8, 9]. У ревматології гіперурикемією прийнято вважати рівень сечової кислоти вищий за 420 мкмоль/л, тому що розчинність сечової кислоти в сироватці крові визначається певною межею – точкою насичення

кристалів моноурату натрію в плазмі, яка становить 408 мкмоль/л для чоловіків і 420 мкмоль/л для жінок за температури 37°C. Якщо концентрація сечової кислоти вища, кристали починають депонуватися і випадати в осад. Однак у периферичних суглобах температура та рівень рН може дещо різнитися, що може спричинити кристалізацію моноурату натрію при їх нижчій концентрації у сироватці крові (6 мг/дл при температурі 35 °C) [4,10]. З огляду на вищенаведене зрозуміло, чому в різних рекомендаціях граничний рівень сечової кислоти для діагностики гіперурикемії дещо різниться. Так, рекомендації Американського коледжу ревматологів 2020 р. (ACR) визначають граничну концентрацію сечової кислоти на рівні 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [11], рекомендації Європейської протиревматичної ліги 2016 р. (EULAR) – 360 мкмоль/л (6,0 мг/дл) [12], японські рекомендації 2011 р., 2016 р. – понад 420 мкмоль/л (7 мг/дл) [13]. Необхідно зазначити, що гіперурикемія у чоловіків часто розвивається в період статевого дозрівання. Нормальні значення у дорослих чоловіків перевищують такі у жінок репродуктивного віку [14]. Різниця за статтю може бути зумовлена зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові у жінок внаслідок гіпоурикемічного ефекту естрогенів [15]. Гіперурикемія у жінок зазвичай не проявляється до менопаузи, а в постменопаузальний період значення сечової кислоти у сироватці крові підвищуються і наближаються до таких у чоловіків відповідного віку [16].

Підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові все частіше розглядається не тільки з позиції розвитку такого класичного захворювання, як подагра. Гіперурикемія – це не завжди подагра. Тільки у кожного 4 – 5 пацієнта вона реалізується в це клінічно окреслене захворювання [17]. Дослідники стверджують, що сьогодні не викликає сумніву, що безсимптомна гіперурикемія у пацієнтів без супутніх захворювань асоційована із високим ризиком розвитку кардіоваскулярних подій [18,19], із підвищеним ризиком серцево-судинної смертності та смерті від усіх причин [20]. Ряд вчених відмічають, що гіперурикемія розглядається або як маркер, або як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань [21,22]. Проведені дослідження протягом останніх десятиліть свідчать, що наявність безсимптомної гіперурикемії є негативним прогностичним фактором у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Так, результати популяційного дослідження NHANES підтверджують, що серцево-судинні захворювання відмічаються частіше не тільки при подагрі, але і при безсимптомній гіперурикемії [23]. При цьому дослідники підкреслюють, що ризик розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, а також загальна смертність починають зростати при рівні сечової кислоти в сироватці крові більше 5 мг/дл [24].

Останнім часом з'являється все більше повідомлень про зв'язок безсимптомної гіперурикемії з порушеннями ритму серця, зокрема фібриляцією передсердь [25]. Представлені результати досліджень демонструють, що, приймаючи участь в процесі ремоделювання передсердь, безсимптомна гіперурикемія являється потенційним механіз-

мом, який лежить в основі незалежного підвищеного ризику розвитку аритмії [26, 27, 28].

Відмічається асоціація безсимптомної гіперурикемії з ризиком розвитку ІХС, являючись також предиктором її більш важкого перебігу та прогнозу [29, 30].

Особливою проблемою останніх десятиліть є цукровий діабет. Багато вчених підкреслюють зв'язок між підвищеним рівнем сечової кислоти та розвитком порушень вуглеводного обміну, а саме предіабету та ЦД 2 типу [31, 32, 33]. В дослідженні NHANES III показано, що імовірність розвитку ЦД 2 типу у пацієнтів з подагрою в 3 рази більша, ніж у решти популяції [34]. Особливо підкреслюється зв'язок безсимптомної гіперурикемії з розвитком ЦД 2 типу у жінок 50–60 років помірною та високого серцево-судинного ризику [35].

Дані епідеміологічних досліджень також підтверджують причинний зв'язок між гіперурикемією та артеріальною гіпертензією. В метааналізі 18 досліджень за участі 55 607 пацієнтів продемонстровано дозозалежний зв'язок між рівнем сечової кислоти та артеріальним тиском. При збільшенні концентрації сечової кислоти в сироватці крові на 1 мг/дл, відносний ризик виникнення артеріальної гіпертензії зростає на 13% після корекції інших факторів [36]. В рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів (ESC) та Європейського товариства по артеріальній гіпертензії (ESH) 2018 р. вперше в перелік факторів серцево-судинного ризику внесено рівень СК \geq 360 мкмоль/л у жінок та \geq 420 мкмоль/л у чоловіків [37]. Можливі уратозалежні механізми, які сприяють розвитку артеріальної гіпертензії включають активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, подавлення оксиду азота, мітохондріальну дисфункцію, епітеліально-мезенхімальні порушення, порушення ендотеліальної функції, проліферацію гладких м'язових клітин судин тощо [38, 39].

В останні роки особлива увага приділяється здоров'ю жінок менопаузального віку, які являють собою категорію високого ризику розвитку різних захворювань, в першу чергу артеріальної гіпертензії. Дані літератури свідчать, що безсимптомна гіперурикемія являється незалежним чинником ризику розвитку артеріальної гіпертензії, особливо у молодих пацієнтів та жінок в клімактеричному періоді [37,40]. Більша частота гіперурикемії у постменопаузальному періоді у жінок обумовлена зниженням із віком рівня естрогенів, що призводить до зниження каналцевої екскреції сечової кислоти [41], зниженням впливу естрадіолу на регулювання біосинтезу пуринів [42].

Нами проведено обстеження 105 жінок, хворих на артеріальну гіпертензію II стадії в поєднанні з клімактеричним синдромом. Середній вік пацієнток становив 51 \pm 1,8 роки. Підвищений рівень сечової кислоти відмічався у 37 (35,2%) жінок і в середньому становив 461,7 \pm 13,8 мкмоль/л. Необхідно зазначити, що серед пацієнток з безсимптомною гіперурикемією легка ступінь вираженості прояв клімактеричного синдрому спостерігалася у 16,2% пацієнток, середній ступінь клімактеричного синдрому відмічався у 29,7% жінок. Прояви клімактеричного синдрому, характерні для важкого пере-

бігу були у 54,1% жінок. Особливий інтерес представляють отримані дані, що на тлі більш важкого перебігу клімактеричного синдрому реєструвались більш високі цифри як систолічного артеріального тиску, а саме $173,3 \pm 3,4$ ммртст, так і діастолічного артеріального тиску – $99,8 \pm 2,0$ ммртст, в той час, як при легкому перебігу клімактеричного синдрому середній рівень систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску відповідно становили $161,8 \pm 2,1$ ммртст та $92,8 \pm 1,8$ ммртст. Аналогічна картина відмічалась при вивченні показників рівня сечової кислоти в сироватці крові. Так, при легкому перебігу середній рівень сечової кислоти становив $430,1 \pm 10,8$ мкмоль/л, в той час, як при важкому перебігу – $477,6 \pm 11,4$ мкмоль/л.

Таким чином, у жінок з легким ступенем клімактеричного синдрому цифри артеріального тиску в середньому були достовірно нижчими, ніж у пацієнок з важким, що свідчило про те, що клімактеричний синдром не тільки суб'єктивно, але і об'єктивно погіршує перебіг артеріальної гіпер-

тензії в цей період. Результати нашого дослідження підтвердили літературні дані, які свідчать про зв'язок між рівнем сечової кислоти в сироватці крові та артеріальним тиском та продемонстрували, що у жінок, хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з клімактеричним синдромом безсимптомна гіперурикемія асоційована з більш важким перебігом, як артеріальної гіпертензії, так і клімактеричного синдрому.

Висновки. В зв'язку з тим, що безсимптомна гіперурикемія являється доказаним важливим прогностичним чинником при артеріальній гіпертензії, а також, враховуючи наявність доказів взаємозв'язку підвищеного рівня сечової кислоти в сироватці крові та серцево-судинної смертності, потрібно всім пацієнтам високого та дуже високого серцево-судинного ризику проводити дослідження рівня сечової кислоти крові. Так як раннє та своєчасне виявлення та корекція підвищеного її рівня будуть додатковим важливим чинником покращення перебігу та прогнозу захворювання.

Література:

- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807
- Kumar A.U.A., Browne L.D., Li X. et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: A cohort study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0198197. DOI: 10.1371/journal.pone.0198197
- Liu R., Han C., Wu D. et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:762820. DOI: 10.1155/2015/762820
- Головач І.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартанян С.Х. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):725–733. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-725-733>
- Juraschek S.P., Miller E.R. 3rd, Gelber A.C. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):127–132. DOI: 10.1002/acr.21791
- Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):283–289. DOI: 10.1002/art.20761
- Jamnik J., Rehman S., Blanco Mejia S. et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2016;6(10):e013191. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013191
- Bursill D., Taylor W.J., Terkeltaub R. et al. Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthr. Care Res.* 2019; 71(3): 427–434.
- Головач І.Ю., Егудина Е.Д. Менеджмент пацієнтів з бессимптомною гіперурикемією – лечить или не лечить? *Сем. мед.* 2019; 5–6. С. 25–35.
- Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2): 189–192.
- Fitzgerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. *Arthritis Care Res.* 2020; 72(6): 744–760. DOI: 10.1002/acr.24180
- Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(1): 29–42.
- Yamanaka H. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011; 30(12): 1018–1029.
- Mumford S.L., Dasharathy S.S., Pollack A.Z. et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Human Repr.* 2013; 28(7): 1853–1862.
- Nicholls A., Snaith M.L., Scott J.T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br. Med. J.* 1973; 1(5851): 449–451
- Hak A.E., Choi H.K. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res. Therapy.* 2008;10(5): 116.
- Головач І.Ю. Бессимптомна гіперурикемія: чи не проходимо ми повз проблему? *Ліки України.* 2020; 8. С. 21–27. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020;8\(244\).215472](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020;8(244).215472)
- Biscaglia S. et al. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. *Int J Cardiol.* 2016; Vol. 213. P. 28–32. – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.086
- Wu J., Lei G., Wang X. et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in the elderly patients without comorbidities. *Oncotarget.* 2017; 8: 80688–80699.

20. Cho S.K., Chang Y., Kim I., Ryu S. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatology*. 2018; 70(7): 1122–1132.
21. Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Medicine*. 2017; 15(1): 123.
22. Lopez-Pineda A., Cordero A., Carratala-Munuera C. et al. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 229–235.
23. Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *The American journal of medicine*. 2012; T. 125. №. 7. C. 679–687.
24. Nephrology Dialysis Transplantation 34 (Supplement 1): i342–i344, 2019. doi:10.1093/ndt/gfz101
25. Chen Y. et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China. *BMJ Open*. 2017; Vol. 7. № 12. – e019037. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019037
26. Mantovani A. et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring. *J Endocrinol Invest*. 2018.
27. Kuwabara M. et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; Vol. 231. P. 137–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268
28. Giannopoulos G., Angelidis C., Deftereos S. Gout and arrhythmias: In search for causation beyond association. *Trends Cardiovasc Med*. 2019; Vol. 29, № 1. P. 41–47. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.06.004
29. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2005; 2(3):e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020076
30. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 70(3):1597–1601. DOI: 10.1007/s12013-014-0101-7
31. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, Li Y, Cheng W, Sun N, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic beta cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 375(1–2): 89–96. DOI: 10.1016/j.mce.2013.04.027
32. Shani M, Vinker S, Dinour D, Leiba M, Twig G, Holtzman EJ, Leiba A. High Normal Uric Acid Levels Are Associated with an Increased Risk of Diabetes in Lean, Normoglycemic Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; Oct;101(10):3772-8. DOI: 10.1210/jc.2016-2107
33. Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *The American journal of medicine*. 2012; T. 125. №. 7. C. 679–687.
34. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(1):109–15. DOI: 10.1002/art.22466
35. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, et al. Uric acid and diabetes: Is there a link. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(27):4930-7. DOI:10.2174/1381612811319270016
36. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011; 63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39(33):3021–104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
38. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Ханюков А.А. Подагра, сердечно-сосудистые заболевания: кристаллическая неразбериха. *Артериальная гипертензия*. 2019; 2(64):45–51. DOI: 10.22141/2224-1485.2.64.2019.168750
39. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010; 28(6):1234–1242. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d
40. Perez-Ruiz F, Marimon E, Chinchilla SP. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015; 7(6):225–233. DOI: 10.1177/1759720X15599734
41. Fawad Aslam, Clement Michel. My treatment Approach to Gout. *Jr*. 2017; 92(8):1234–1247.
42. Kim K.Y., Shumacher H.R. et al. A literature review of epidemiology and treatment in acute gout. *Clin. Ther*. 2003; 25:1617.

Нікітенко Р. П.,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету

Косован В. М.,
доктор медичних наук,
доцент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету

Воротинцева К. О.,
кандидат медичних наук,
асистент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету

Койчев Є. А.,
кандидат медичних наук,
асистент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету

ЗНАЧЕННЯ ФАРБУВАННЯ «СТОРОЖОВИХ» ЛІМФОВУЗЛІВ В ХІРУРГІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1 місце серед онкологічних захворювань серед жінок займає – рак молочної залози. Причини виникнення місцевого рецидиву раку молочної залози напряму залежить від лімфогенного метастазування від якого залежить подальший прогноз. Фарбування сторожових лімфовузлів при пухлинах МЖ дозволяє оптимізувати більшість ускладнень, а також максимально зменшити післяопераційних ускладнень.

Сторожовий лімфовузол-це перший лімфовузол на шляху лімфоотока від пухлини до основних колекторів. Виявлення «сторожового» ЛВ має значення для діагностики та визначення інтенсивності злоякісного розростання, оскільки з метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів починається поширення більшості злоякісних новоутворень. Знедавна у хірургічній практиці молочної залози для виявлення таких лімфовузлів використовуються барвники Patent Blue та флуоресцентний барвник ICG. Мастектомія це методом хірургічного лікування хворих із раком молочної залози який є дуже травматичним, та асоціюється з великим відсотком інтраопераційних і післяопераційних ускладнень. З появою застосуванням в хірургічній практиці методики фарбування сторожових лімфовузлів з використанням сучасних барвників (Patent Blue, ICG), змінився підхід до радикальності обсягу оперативного втручання. Фарбування сторожових лімфовузлів при пухлинах МЖ дозволяє максимально зменшити травматичність хірургічного втручання, а також значно мінімізувати кількість післяопераційних ускладнень.

Запропонований алгоритм діагностики та лікування раку молочної залози дозволяє в переважній більшості випадків відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігаючих операцій з біопсією «сторожових» лімфовузлів.

Ключові слова: рак молочної залози, сторожові лімфовузли, фарбування лімфовузлів, біопсія.

The 1st place among oncological diseases among women is breast cancer. The causes of local recurrence of breast cancer directly depends on lymphogenic metastasis, which depends on the further prognosis. Staining of sentinel lymph nodes for tumors of the breast cancer allows to optimize the majority of complications, as well as to reduce postoperative complications as much as possible.

The sentinel lymph node is the first lymph node on the way of lymph flow from the tumor to the main lymphatic collectors. Detection of «sentinel» lymph nodes is very important for diagnosis and determination of the intensity of malignant growth, since the spread of most malignant neoplasms begins with metastasis to regional lymph nodes. Recently, Patent Blue dyes and the Fluorescent dye ICG have been used in breast surgery to detect such lymph nodes. Mastectomy is a method of surgical treatment of patients with breast cancer, which is very traumatic and associated with a high percentage of intraoperative and postoperative complications. With the advent of the method of staining sentinel lymph nodes with the use of modern dyes (Patent Blue and ICG) in surgical practice, the approach to the radicality of the surgical intervention will change. Staining of sentinel lymph nodes for tumors of breast cancer allows to reduce the trauma of surgical intervention as much as possible, as well as to significantly minimize the number of postoperative complications.

The proposed algorithm for diagnosis and treatment of breast cancer allows in the vast majority of cases to abandon traumatic operations in favor of organ-preserving operations with biopsy of «sentinel» lymph nodes.

Key words: breast cancer, sentinel lymph nodes, staining of lymph nodes, biopsy.

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) займає 1 місце серед інших форм жіночої онкопатології [1, 6, 16, 19]. Незважаючи на доступність різних методів скринінгових програм виявлення раку молочної залози, більше 20% вже мають ознаки метастазу-

вання пухлинного процесу на момент виявлення даного захворювання [1, 4, 10].

Ступень ураження лімфатичних вузлів із раком молочної залози безпосередньо залежать за даними останніх рандомізованих досліджень, від розміру

пухлини молочної залози і при їх виявленні є висока вірогідність метастазів у таких лімфатичних вузлах [5, 9, 14, 18, 21].

Лімфогенне метастазування є однією з найважливіших причин виникнення місцевого рецидиву раку молочної залози (РМЗ) поганим фактором прогнозу [6, 10, 13, 19]. За даними окремих авторів, у хворих з РМЗ та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) п'ятирічне виживання не перевищувало 45%, тоді як у хворих з РМЗ без ураження ЛВ п'ятирічне виживання збільшувалося до 70% [1, 3 15, 20].

Основним критерієм, яким можна побічно судити про метастатичне ураження ЛВ, є розмір вузлів [5, 6, 16, 19]. У той же час збільшені розміри ЛВ не завжди свідчать про їхнє залучення до пухлинного процесу [4, 8, 13]. З другого боку, є повідомлення про те, що навіть при незначному збільшенні ЛВ (менше 5 мм у діаметрі) вони були метастатично уражені у 15% хворих [5, 9, 17].

УЗД КТ, МРТ це основні методи визначення уражених регіонарних лімфовузлів яка є інформативною особливо у молодих пацієнток з переважанням залозистого компонента в молочних залозах [2, 14, 18]. Знаходження «сторожового» лімфовузла дає величезну перевагу хірургам для вирішення питання про об'єм хірургічного втручання та дає можливість зменшити об'єм аксілярної лімфодесекції, що таким чином значно зменшує кількість ускладнень і покращує якість життя пацієнтки [3, 11, 17]. Ці дослідження не мають належної чутливості та специфічності щодо оцінки регіонарного метастазування в цілому та виявлення ураження групи лімфовузлів [6, 7, 16], що є необхідність про пошуку нових методів у діагностиці [4, 11, 18].

Одним із важливих факторів метастазування пухлини є наявність «сторожового» ЛВ [2, 5, 10]. Виявлення «сторожового» ЛВ має значення для діагностики та визначення інтенсивності злоякісного розростання, оскільки з метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів починається поширення більшості злоякісних новоутворень [7, 13, 21]. В сучасній практиці хірургії молочної залози для виявлення таких лімфовузлів використовуються барвники Patent Blue та флуоресцентний барвник ICG, які дозволяють максимально точно виявити «сторожові» лімфовузли [5, 8, 11, 19].

Загальноприйнятим методом хірургічного лікування пацієнток із раком молочної залози вважається мастектомія [5, 8, 11, 19]. Однак ця операція є дуже травматичною, та асоціюється з великим відсотком інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, а також значним зниженням якості життя пацієнток [1, 16, 18].

Але з початком застосуванням в хірургічній практиці методики фарбування сторожових лімфовузлів з використанням сучасних барвників (Patent Blue, ICG), кардинально змінився підхід до визначення обсягу оперативного втручання [2, 15, 17]. Виконання фарбування сторожових лімфовузлів при пухлинах МЖ дозволяє максимально зменшити травматичність хірургічного втручання, а також значно мінімізувати кількість післяопераційних ускладнень [9, 10, 16, 20].

Мета роботи. Удосконалити алгоритм інтраопераційного виявлення «сторожових» лімфовузлів у хворих на рак молочної залози.

Матеріали і методи дослідження. У період з 2016 по 2021 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було прооперовано 200 пацієнток з раком молочної залози T1-T3N0M0, з використанням двох видів барвників (Patent Blue та флуоресцентного барвника ICG). Пацієнтки були віком від 35 до 68 років. Усі 200 пацієнток були розділені на дві групи, у групі I (n=100), виконували фарбування лімфовузлів з використанням тільки одного барвника Patent Blue, а у групі II (n=100) – з використанням двох барвників: Patent Blue та флуоресцентного барвника ICG.

Усім пацієнтам проводилось передопераційне обстеження, яке включало: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, ЕКГ, в обов'язковому порядку проводилася трепан-біопсія пухлини з гістологічним дослідженням та імуногістохімією з дослідженням молекулярно-біологічних маркерів (ER, clone6F11, PR, clone16, Her-2, Ki-67), ультразвукове обстеження (УЗД) молочних залоз та лімфовузлів, цифрова мамографія у двох проекціях, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини та органів малого тазу з в/в контрастуванням. Усі операції виконували під ендотрахеальним наркозом у положенні пацієнтів на спині.

Усім 100 пацієнткам I групи виконувалася ін'єкція барвника Patent Blue субдермалью по зовнішньому краю ареоли, в кількості 2 мл розведеного барвника, щоб дати можливість поширитися руслом лімфатичної системи (рис. 1). Час стандартного інтервалу появи профарбованого лімфатичного вузла становив 15–20 хвилин (рис. 2). Потім проводилася біопсія профарбованих сторожових лімфовузлів, біоптати відправляли на патоморфологічне дослідження (рис. 3).

У групі II (n=100) зроблено біопсію сторожових лімфовузлів, які профарбовували з використанням барвників Patent Blue за схемою як і в першій групі, та флуоресцентного барвника ICG, який вводили підшкірно в руку на ураженому боці молочної залози, по ходу відтоку від руки до молочної залози.



Рис. 1. Ін'єкція барвника Patent Blue субдермалью по зовнішньому краю ареоли



Рис. 2. Профарбовані лімфовузли барвником Patent Blue

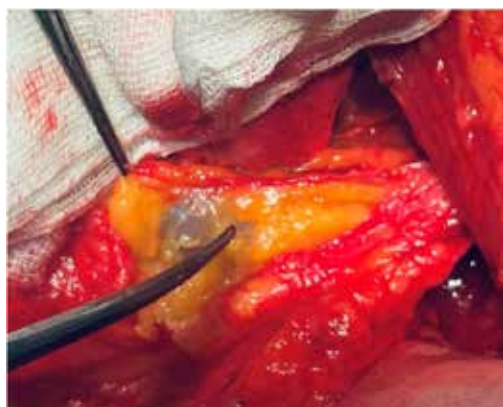


Рис. 3. Видалення лімфовузла, профарбованого барвником Patent Blue



Рис. 4. «Сторожовий» лімфовузол, профарбований барвником ICG через 15 хвилин після введення

Даний метод фарбування лімфовузлів ґрунтується на ефекті люмінесценції барвника при опроміненні світлом певної хвилі [7, 15, 20]. Після введення барвника ICG через 15 хвилин визначали забарвлені в зелений колір лімфовузли (рис. 4).

Інтраопераційно проводилося також цитологічне дослідження біоптатів забарвлених лімфовузлів за допомогою стандартного фарбування гематоксилін-еозином, хибно негативні сторожові лімфатичні вузли були досліджені за допомогою імуногістохімічного аналізу. До плюсів даної технології відноситься простота виконання даного методу та відсутність променевого навантаження.

Пацієнтки, яким виконувалася мастектомія з біопсією сторожових лімфовузлів, переважно мали клінічний діагноз рак молочної залози T2-T3N0M0. Усім пацієнткам із ураженням сторожових лімфовузлів у післяопераційному періоді проводилася ад'ювантна терапія згідно з рекомендаціями ESMO/NCCN [5, 18, 21].

Результати дослідження та їх обговорення. Безрецидивне п'ятирічне виживання після аксілярної лімфодисекції склало 82,2%, а після виконання біопсії сторожового лімфовузла – 83,9%. Лише у 1,1% випадків було виявлено регіонарні рецидиви у сторожові лімфовузли на ураженому боці. У 58% пацієнток були сторожові лімфовузли чисті, отже, наступна лімфодисекція не виконувалася, а кількість метастатичних уражених лімфовузлів склала 42%.

Час спостереження за хворими становив від 60 до 180 місяців. Рецидив був зареєстрований у 0,2% жінок у вигляді ізольованих метастазів до аксілярних лімфовузлів. Не зареєстровано жодного випадку лімфостазу верхніх кінцівок із боку біопсії. В результаті дослідження різниці у загальному та безрецидивному виживанні між групами не отримано (табл. 1, 2).

Наші дані підтверджують необхідність зміни підходу до лікування раку молочної залози з меншою потребою в об'ємному хірургічному лікуванні (табл. 3). У нашому дослідженні чітко простежується низька частота рецидивів прогресування в регіонарні лімфовузли, а також зниження ускладнення як лімфедема та захворювання верхньої кінцівки при проведенні біопсії сторожових лімфовузлів порівняно з лімфаденектомією 1–2 порядку рівня (табл. 3). Результати наших досліджень наголошують, що повна аксілярна лімфодисекція для стадіювання та прогнозу раку молочної залози є застарілим підходом. Освоєння нових технологій із новими підходами фарбування лімфовузлів стає необхідним у практиці хірурга-онколога.

Обговорення результатів дослідження. Пошук сторожових лімфовузлів є якісним показником у стадіюванні та покращення якості життя хворих з раком молочної залози після оперативного втручання [4, 9, 15, 17]. Так як постмастектомічний синдром є головним ускладненням у таких пацієнток, їхня якість життя знижена через дискомфорт внаслідок порушення лімфооток, який проявляється у вигляді набряку верхньої кінцівки, стенозів, оклюзій пахвових вен, рубців. Це сприяє величезним обмеженням функцій верхньої кінцівки, брахіоплексіам [5, 10, 13].

Мінімально скоротити такі ускладнення можна шляхом виявлення сторожових лімфовузлів за

Таблиця 1

Група 1 – основна. Фарбування ЛВ барвниками Patent Blue + ICG

n = 100	Середня кількість видалених ЛВ	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ без мтс	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ з мтс	Лімфостаз	Рецидив локальний	Рецидив віддалений
T1N0M0 (n = 35)	2	28 (80%)	7 (20%)	0	0	1 (2,8%)
T2N0M0 (n = 35)	2	22 (62,8%)	13 (37,2%)	1 (2,8%)	0	4 (11,4%)
T3N0M0 (n = 30)	3	10 (33,3%)	20 (66,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (10%)

Таблиця 2

Група 2 – контрольна. Фарбування ЛВ барвником Patent Blue

n = 100	Середня кількість видалених ЛВ	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ без мтс	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ з мтс	Лімфостаз	Рецидив локальний	Рецидив віддалений
T1N0M0 (n = 35)	2	26 (74,3%)	9 (25,7%)	1 (2,8%)	0	1 (2,8%)
T2N0M0 (n = 35)	3	20 (57,1%)	15 (42,8%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)	6 (17,4%)
T3N0M0 (n = 30)	4	8 (26,6%)	22 (73,3%)	1 (3,33%)	3 (10%)	6 (20%)

Таблиця 3

Прогностична ефективність методу дослідження «сторожових» лімфовузлів у пацієнток на рак молочної залози

Групи	Чутл. (95% ДІ)	Специф. (95% ДІ)	Відношення правдоподіб. позитивного результату (95% ДІ)	Відношення правдоподіб. негативного результату (95% ДІ)	Діагностичне відношення шансів
Перша група	0,87 (0,52–0,97)	0,95 (0,90–0,98)	20,47 (8,35–50,19)	0,13 (0,02–0,81)	156,80 (16,05–1531,1)
Друга група	0,60 (0,23–0,88)	0,92 (0,85–0,95)	7,50 (2,82–19,91)	0,43 (0,14–1,27)	17,25 (2,50–118,79)
Загальна	0,48 (0,31–0,65)	0,95 (0,93–0,97)	11,94 (6,40–22,25)	0,53 (0,37–0,76)	22,15 (9,07–54,10)

допомогою барвника Patent Blue [4, 12, 16]. Методи виявлення сторожових лімфовузлів, відповідно до концепції сторожових лімфовузлів – визначають одну функцію, показують шлях лімфівідтоку від пухлини до регіонарних вузлів [8, 14, 19]. У нашому дослідженні знаходження сторожових лімфовузлів виявилось на високому рівні і є 100%, а частота помилково-негативних відповідей 9%. Таким чином, ефективним методом для стадіювання захворювання, а також прогнозування та планування подальшої тактики лікування пацієнтів на рак молочної залози є знаходження сторожового ЛВ [6, 10, 18]. Запропонований метод виявлення сторожових лімфовузлів

можна рекомендувати і при інших онкологічних захворюваннях [9, 16, 21].

Проведені рандомізовані дослідження показують, що п'яти- і десятирічне виживання після видалення сторожових лімфовузлів виявилось таким самим, як і після радикальної мастектомії з повною лімфодиссекцією [5, 9, 16, 20]. При цьому значно покращилися результати лікування: підвищилася якість життя оперованих хворих, зникли такі ускладнення, як лімфостаз та набряки верхніх кінцівок, різко підвищилася психологічна задоволеність пацієнтів, які змогли повернутися до повноцінного життя [10, 13, 18].

Висновки. Використання двох барвників (Patent Blue та ICG) дозволяє значно покращати результати виявлення «сторожових» лімфовузлів у хворих на рак молочної залози, та надає хірургу додаткову інформацію про індивідуальну анатомію пацієнтка, дозволяє індивідуалізувати об'єм оперативного втручання і, тим самим, зменшити відсоток ускладнень. Запропонований алгоритм виявлення «сторожових» лімфовузлів дозволяє прийняти рішення про обмеження чи розширення обсягу оперативного втручання вже на операційному столі за результатами екстреного гістологічного дослідження. При виявленні метастатично уражених пахвинних (сторожових) лімфовузлів операція повинна бути розширена з обов'язковою видаленням лімфовузлів другого та третього порядку. Але використання двох барвників дозволяє в переважній більшості випадків відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігаючих операцій з біопсією «сторожових» лімфовузлів.

Метод флуоресцентної лімфографії має високу точність, що дозволяє рекомендувати його для впровадження у клінічну практику. Частота знаходження сигнальних лімфатичних вузлів у пацієнтів на РМЗ в контрольній групі дорівнює 98%, в основній групі – 100%.

Перспективи подальших досліджень. Ідентифікація та прицільне дослідження «сторожових» ЛВ у хворих на РМЗ є перспективною технологією майбутнього, що забезпечує найбільш високу ефективність та точність, дозволяючи хірургам вийти на новий рівень медичного прогресу, більш удосконалену модель комплексного лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

НДР: Розробка та впровадження нових методів інтраопераційної діагностики сторожових лімфовузлів хворих на рак шлунка та матки, Державний реєстраційний номер 0119U003578.

Література:

1. Canavese G., Bruzzi P., Catturich A. et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2016. Vol. 23. P. 2494–2500. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5177-4>
2. Pollard J. Z. B., Graham M. Comparative analysis of 99mTc-Tilmanocept (Lymphoseek) vs. 99mTc-sulfur colloid sentinel node lymphoscintigraphy and biopsy (Abstract). *J Nucl Med*. 2016. Vol. 57. Suppl. 2. 411.
3. Baker J. L., Pu M., Tokin C. A. et al. Comparison of [(99m)Tc]tilmanocept and filtered [(99m)Tc]sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015. Vol. 22. P. 40–45. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3892-2>
4. Jo M. J., Park J. Y., Song J. S. et al. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. P. 667–674. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i2.667>
5. de Mascarel I. et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer*. 2002. Vol. 94. Iss. 8. P. 2134–2142. URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.10451>
6. van Seijen M. et al. Ductal carcinoma in situ: To treat or not to treat, that is the question. *Br. J. Cancer*. 2019. Vol. 121. Iss. 4. P. 285–292. URL: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0478-6>
7. Sopik V., Sun P. & Narod S. A. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. Vol. 167. Iss. 3. P. 787–795. URL: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4572-2>
8. Kim M. et al. Microinvasive carcinoma versus ductal carcinoma in situ: A comparison of clinicopathological features and clinical outcomes. *J. Breast Cancer*. 2018. Vol. 21. Iss. 2. P. 197–205. URL: <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.2.197>
9. Magnoni F. et al. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *Br. J. Surg.* 2019. Vol. 106. Iss. 4. P. 375–383. URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.11079>
10. Fan B. et al. Role of sentinel lymph node biopsy in microinvasive breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2020. Vol. 27. Iss. 11. P. 4468–4473. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08606-3>
11. Zhang, H. et al. Significance of HER2 in microinvasive breast carcinoma: A single academic institution experience. *Am. J. Clin. Pathol.* 2021. Vol. 156. Iss. 1. P. 155–165. URL: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa222>
12. Wang, L. et al. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast. *Tumour Biol.* 2015. Vol. 36. Iss. 4. P. 2241–2248. URL: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2652-z>
13. Zheng, J., Yu, J. & Zhou, T. Clinical characteristics of breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: A narrative review. *J. Int. Med. Res.* 2020. Vol. 48. Iss. 11. 300060520969304. URL: <https://doi.org/10.1177/0300060520969304>
14. Niu, H.-F. et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with microinvasive breast cancer after surgery? *Cancer Biol. Med.* 2016. Vol. 13. Iss. 1. P. 142–149. URL: <https://doi.org/10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0093>
15. Kuerer, H. M. et al. DCIS margins and breast conservation: MD Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J. Cancer*. 2017. Vol. 8. Iss. 14. P. 2653–2662. URL: <https://doi.org/10.7150/jca.20871>
16. Wolff, A. C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018. Vol. 142. Iss. 11. P. 1364–1382. URL: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>
17. Si, J. et al. Multiple microinvasion foci in ductal carcinoma in situ is associated with an increased risk of recurrence and worse survival outcome. *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 2735. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607502>
18. Chen, J. et al. Regional lymph node metastasis and axillary surgery of microinvasive breast cancer: A population-based study. *Diagnostics*. 2022. Vol. 12. Iss. 5. 1049. URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051049>

19. Zhang, G. et al. Comparison of breast ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion, and analysis of axillary lymph node metastasis. *Medicine*. 2020. Vol. 99. Iss. 52. P. e23593. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023593>

20. Pu, T. et al. Long term prognosis of ductal carcinoma in situ with microinvasion: A retrospective cohort study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018. Vol. 11. Iss. 5. P. 2665–2674.

21. Li, Y., Zhang, S., Wei, X. & Zhang, J. The clinical features and management of women with ductal carcinoma in situ with microinvasion: A retrospective Cohort study. *Int J Surg*. 2015. Vol. 19. P. 91–94. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.05.013>

Равлів Ю. А.,

доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Томків А. А.,

магістрант факультету іноземних студентів
Навчально-наукового інституту медсестринства
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

АНАЛІЗ ЦІНОВОЇ КОН'ЮКТУРИ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ГЛЮКОМЕТРІВ

На сьогодні спостерігається стрімкість поширення цукрового діабету (ЦД), зокрема в Україні. За оцінками, глобальна поширеність діабету в 2019 році становила 9,3% (463 мільйони людей), а до 2030 року зростає до 10,2% (578 мільйонів) та 10,9% (700 мільйонів) до 2045 року. Поширеність вища в містах (10,8%), ніж у селах. Дослідження Міжнародної діабетичної федерації показало, що рівень поширеності діабету відрізнявся залежно від групи доходів Світового банку. Вища поширеність серед країн з високим рівнем доходу (10,4%) і країн із середнім доходом (9,5%) порівняно з країнами з низьким доходом (4,0%).

Ключові слова: глюкометри, коефіцієнт доступності, коефіцієнт платоспроможності, середня заробітна плата, адекватність платоспроможності, економічна доступність, вітчизняний ринок.

Today, the rapidity of the spread of diabetes mellitus (DM) is observed, in particular in Ukraine. The global prevalence of diabetes was estimated to be 9.3% (463 million people) in 2019, rising to 10.2% (578 million) by 2030 and 10.9% (700 million) by 2045. Prevalence is higher in cities (10.8%) than in villages. A study by the International Diabetes Federation found that the prevalence of diabetes varied by World Bank income group. Higher prevalence among high-income countries (10.4%) and middle-income countries (9.5%) compared to low-income countries (4.0%).

Key words: glucometers, affordability ratio, affordability ratio, average salary, affordability adequacy, economic affordability, domestic market.

Вступ. Епідемія цукрового діабету – глобальна проблема людства та соціально-економічний тягар країни, незалежно від рівня економічного розвитку. Про це свідчать дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF). Важливо, що тенденція зростання чисельності хворих на ЦД зростає серед урбанізованого, працездатного населення, як чоловічої, так і жіночої статі. Це значно збільшує потребу у періодичному вимірюванні концентрації глюкози задля своєчасного виявлення хвороби. Постійний моніторинг рівня глюкози серед пацієнтів хворих на ЦД, дозволить вчасно запобігти ускладненням та зменшити летальність. Точність та якість глюкометрії забезпечують портативні пристрої для вимірювання глюкози – глюкометри. Даний прилад повинен відповідати усім вимогам технологічної характеристики та бути доступним для населення.

Основна частина. Для детального аналізу цінової кон'юктури вітчизняного ринку розглянули середньозважені роздрібні ціни на глюкометри у 20-ти містах України (травень – серпень 2022 року). Спочатку розрахували коефіцієнт ліквідності ціни виробу, що відображає стан розвитку конкурентного середовища на фармацевтичному ринку та доступність для населення. Розраховується за формулою:

$$C_{liq} = \frac{P_{max} - P_{min}}{P_{min}}$$

де C_{liq} – коефіцієнт ліквідності ціни,
 P_{max} – максимальна ціна,
 P_{min} – мінімальна ціна.

Значення коефіцієнту 0,5 і вище вказує на те, що коливання цін більше ніж на 50%. Перевищення 1 означає, що діапазон цін на цей виріб характеризується більш ніж стовідсотковою різницею. Результати аналізу наведені на рисунку 1.

Результати аналізу свідчать про те, що в більшості приладів коефіцієнт ліквідності ціни перевищує 1, а отже, не є коректним та етичним до потреб хворого. На державному рівні необхідно переглянути маркетингові канали іноземного виробництва, задля зменшення багаторівневості закупівлі фірм-імпортерів та зробити глюкометр доступним для середньостатистичного хворого.

Для оцінки динаміки співвідношення між ціною виробу та платоспроможністю населення слід дослідити коефіцієнт адекватності платоспроможності за формулою:

$$K_{as} = \frac{P_{max} - P_{min}}{W_{av}} \times 100\%$$

де K_{as} – коефіцієнт адекватності платоспроможності,

P_{max} – максимальна ціна,

P_{min} – мінімальна ціна,

W_{av} – середньомісячна заробітна плата (станом на січень 2022 р. середня зарплата в Україні становила 14577 грн).

Коефіцієнт адекватності платоспроможності глюкометрів на фармацевтичному ринку в Україні протягом травня-серпня 2022 р. наведено на рисунку 2.

Виходячи з даних, чим нижчий показник коефіцієнту адекватності платоспроможності, тим доступніший виріб для споживача на ринку. Значне коливання показника свідчить про низьку купівельну спроможність хворого та зниження попиту населення на продаж даного глюкометра.

Коефіцієнт ліквідності ціни

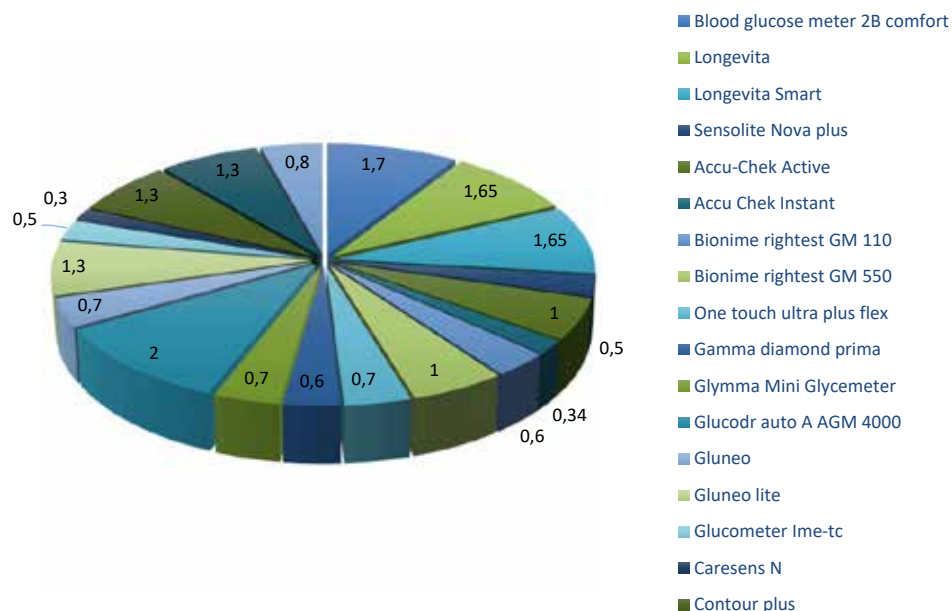


Рис. 1. Аналіз коефіцієнту ліквідності ціни глюкометрів на вітчизняному ринку (травень-серпень 2022 р.)

Коефіцієнт адекватності платоспроможності

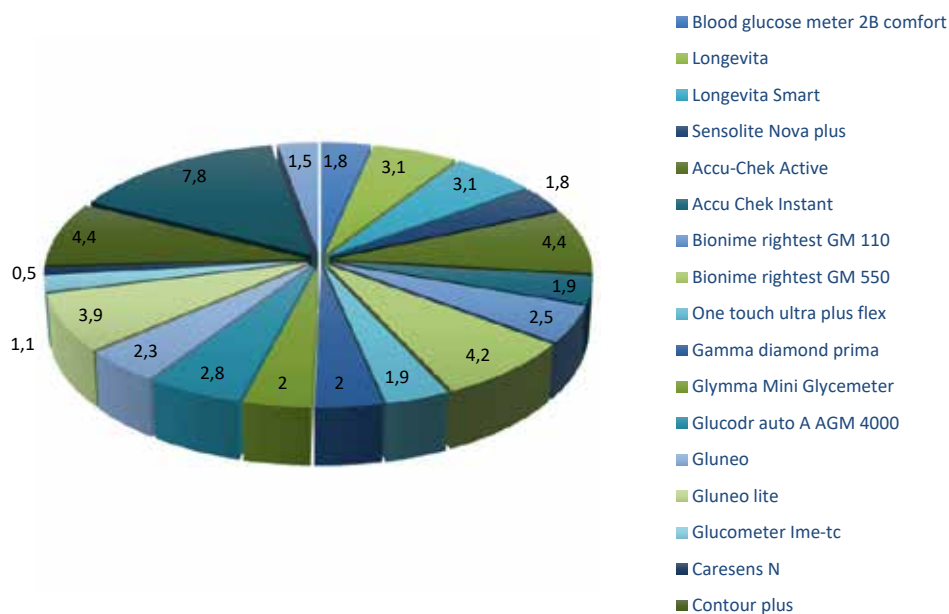


Рис. 2. Аналіз коефіцієнту адекватності платоспроможності глюкометрів на фармацевтичному ринку в Україні (травень-серпень 2022 р.)

Висновки. Здійснивши аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку глюкометрів в Україні, розрахували коефіцієнти ліквідності ціни та адекватної платоспроможності.

Коефіцієнт ліквідності ціни від 0,0–0,5 свідчать про високий рівень конкуренції виробу на фармацевтичному ринку та відносну доступність.

Високий показник коефіцієнту адекватності платоспроможності означає відсутність взаємозв'язку між вартістю виробу та купівельною спроможністю споживача, що зменшує попит населення на продаж даного глюкометра. Для більшості глюкометрів вітчизняного ринку характерне значне коливання K_{as} .

Література:

1. Pouya Saeedi, Inga Petersohn, Paraskevi Salpea, Belma Malanda, Suvi Karuranga, Nigel Unwin, Stephen Colagiuri, Leonor Guariguata, Ayesha A. Motala, Katherine Ogurtsova, Jonathan E. Shaw, Dominic Bright, Rhys Williams / Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 157, November 2019. С. 1–10.
2. Маркетинговідслідження фармацевтичного ринку: Теорія та практика / Германюк Т. А., Івко Т. І. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. № 2. Т. 19. С. 493–497.
3. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів / Є. А. Редькіна, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. № 2(24). С. 214–213.

Тещук В. Й.,
кандидат медичних наук, доцент, Заслужений лікар України,
начальник ангіоневрологічного відділення клініки нейрохірургії і неврології Військово-медичного
клінічного центру Південного регіону України, полковник медичної служби

Тещук Н. В.,
лікар-невролог
Центру медичної реабілітації та санаторного лікування «Одеський»

Руських О. О.,
лікар-інтерн невролог
Військово-медичного клінічного центру Південного регіону України

ДО ПИТАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ ПЕРИФЕРІЙНИХ НЕРВІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

В роботі представлено аналіз обстеження та лікування 42 пацієнтів з каузалгічним синдромом (КС) та 9 пацієнтів з синдромом фантомних больових відчуттів (СФБВ), котрі виникли після вогнепальних та мінно-вибухових поранень кінцівок в період повномасштабного вторгнення рф в Україну, які перебували на стаціонарному лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Південного регіону (м. Умань) з 24 лютого 2022 р. до 01 вересня 2022р. Встановлено характерні клінічні особливості перебігу КС і СФБВ, залежність інвалідизації даного гурту пацієнтів від локалізації поранень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів розвитку КС і СФБВ, у зіставленні патофізіологічних особливостей з клінічними проявами та можливістю попередження залишкових явищ поранень нервів.

Ключові слова: травматичний неврит, травматичне ушкодження периферійного нерва, каузалгія, каузалгічний синдром, симпаталгія.

The paper presents an analysis of the examination and treatment of 42 patients with causalgic syndrome (CS) and 9 patients with phantom pain syndrome (PPS), which occurred after gunshot and mine-explosive injuries to the limbs during the full-scale invasion of the Russian Federation in Ukraine, who were in hospital treatment in the Military Medical Clinical Center of the Southern Region (Uman) from February 24, 2022 to September 1, 2022. The characteristic clinical features of the course of CS and PPS, the dependence of the disability of this group of patients on the localization of wounds have been established. Prospects for further research are to study the mechanisms of CS and PPS development, to compare pathophysiological features with clinical manifestations and the possibility of preventing residual phenomena of nerve injuries.

Key words: traumatic neuritis, traumatic injury of a peripheral nerve, causalgia, causal syndrome, sympathalgia.

Постановка проблеми. Травматичні ушкодження периферійних нервів є однією з основних проблем військового часу. Досвід першої світової війни (1914–1918 рр.), другої світової війни (1939–1945 рр.), військових конфліктів в Афганістані, Придністров'ї, Чечні, досвід АТО та ООС (2014–2022 рр.) показав виключну частоту травм периферичного відділу нервової системи і важливе значення ранньої діагностики та своєчасного лікування травматичних невритів. Тільки наш народ став забувати наслідки цих військових конфліктів, як “миролюбивий сусід” нагадав про себе повномасштабним вторгненням рф в Україну (24.02.2022р.) з безліччю жертв та інвалідів. Травматичні неврити характеризуються важким перебігом та значним порушенням рухової, чутливої та вегетативної функцій. Самим найвиразнішим ускладненням травматичних ушкоджень периферійних нервів (ТУПН) є каузалгія (causalgia – пекучий біль). Один з найбільш ранніх описів каузалгії належить патріарху вітчизняної хірургії М.І. Пирогову, котрий визначив її терміном “травматична гіперестезія”. В 1864 р. він так описав каузалгію: “Кто имеет дело с повреждением нервных ство-

лов, знает, как медленно и тихо восстанавливаются их отправления, с какими мучениями соединено целое образование рубца и как часто раненые на целую жизнь остаются калеками и мучениками от повреждения одного нервного ствола” [1, 2]. Характерне виникнення каузалгії при ураженні лише певних нервів та плетив, зокрема: серединного, сідничного, великого гомілкового, ліктьового нервів та плечового плетива [1, 3, 4, 5]. Каузалгія при ураженнях інших нервів (наприклад, променевого) практично не зустрічалась [1]. Звертає на себе увагу той факт, що каузалгія спостерігається, як правило, при ушкодженнях проксимальних відділів (серединного нерва на рівні плеча, а сідничного на рівні стегна) [1]. Переважне виникнення каузалгії при пораненнях вищезазначених нервів слід пояснити особливим багатством в них симпатичних волокон; роль симпатичної іннервації в генезі каузалгії безсумнівна [1, 6]. При ТУПН з 97 поранених, за нашими спостереженнями, у 42 (43,3%) пацієнтів спостерігалася каузалгія. Наша вітчизняна військова медицина значно збагатилася досвідом на протязі 2014–2022 рр., вона отримала своє бойове хрещення. Тим не менше, ряд проблем як теоретичних, так

і практичних не знайшов свого повного вирішення. До цих проблем в першу чергу відноситься питання етіопатогенезу травматичних ушкоджень периферійних нервів (ТУПН), а в послідовному патогенетично обумовленої терапії даних ушкоджень. Проблема ТУПН набуває особливого інтересу та великого практичного значення у військовий час, коли внаслідок великої кількості вогнепальних та осколкових поранень кінцівок синдром ТУПН стає досить частим явищем. За цього перед неврологом, травматологом, нейрохірургом, ангіохірургом постає питання про патогенез, а також важке завдання надання медичної допомоги пацієнтам з синдромом каузалгії, синдромом фантомних больових відчуттів (СФБВ), рефлекторними руховими розладами [7]. Вияснення феномену каузалгії затрудняється головним чином тим, що дане питання тісно пов'язане з іншими ще не вивченими питаннями фізіології та нейрофізіології та патології больової чутливості. Це питання на жаль ще не вийшло за межі гіпотез, більш чи менш вірогідних здогадок [7].

Метою нашого дослідження була порівняльна оцінка результатів обстеження та лікування пацієнтів (військовослужбовців Збройних Сил України-ЗСУ) з каузалгічним синдромом та синдромом фантомних больових відчуттів (СФБВ) при вогнепальних та осколкових пораненнях кінцівок, котрі знаходились на стаціонарному лікуванні у ВМКЦ ПР (м. Умань) в період з лютого 2022 року до 01 вересня 2022 року включно.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено аналіз результатів лікування пацієнтів з каузалгічним синдромом та синдромом фантомних больових відчуттів (СФБВ), у військовослужбовців ЗСУ при вогнепальних пораненнях кінцівок, котрі знаходились на стаціонарному лікуванні у ВМКЦ ПР (м. Умань), в період з лютого 2022 року до 01 вересня 2022 року включно. Всього нами було обстежено 97 пацієнтів, серед них 42 пацієнтів (чоловіків) у віці від 20 років до 60 років з каузалгічним синдромом та 9 пацієнтів з СФБВ. Середній вік постраждалих становив $39,1 \pm 4,3$ років. Це були військовослужбовці – чоловіки за рахунок специфіки відомчого лікувального закладу. У 16 (31,37%) з них були вогнепальні кульові поранення кінцівок; у 35 (68,63%) постраждалих – вогнепальні осколкові поранення кінцівок. У 39 (76,5%) пацієнтів відмічались вогнепальні переломи кісток кінцівок з ушкодженням судинно-нервових пучків. Всі пацієнти були обстежені фахівцями ВМКЦ ПР (м. Умань), у всіх була відмічена відсутність впливу психотропних або токсичних речовин. Всі пацієнти були доступні вербальному контакту. В основному вони перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні травматології та судинної хірургії ВМКЦ ПР (м. Умань), та були проконсультовані неврологом. У всіх пацієнтів було самостійне дихання та серцево-судинна діяльність. У всіх 51 (100,0%) пацієнтів виявлена незначна гіпертензія до 150 і 80 мм рт.ст.. Частота серцевих скорочень з тенденцією у всіх пацієнтів до тахікардії $90 \pm 7,6$ уд. за хв.. Всі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у ВМКЦ ПР (м. Умань) понад 14 діб. Пацієнти з супутніми травматичними ушкодженнями та захворюваннями не були включені в дане дослід-

ження. Звичайно для обстеження даного контингенту пацієнтів були залучені фахівці ВМКЦ ПР (м. Умань), їм було проведено необхідне детальне неврологічне обстеження, проведено детальне лабораторне та інструментальне обстеження, при необхідності проводили електронейроміографію (ЕНМГ).

Результати дослідження та їх обговорення.

Каузалгія виникала в різні терміни після поранення: так у 7 (13,7%) пацієнтів вона виникла зразу ж після поранення; у 19 (37,25%) поранених на протязі одного тижня після поранення; у 14 (27,45%) постраждалих на протязі другого тижня; у 8 (15,7%) – на протязі третього тижня. У 3 (5,9%) відмічався пізній розвиток каузалгічного синдрому (через 1–2 місяці), очевидно, за рахунок процесів рубцювання в нервовому стовбурі, або навколо нього та наростаючого подразнення. Ранній розвиток каузалгічного синдрому (КС) спостерігався зразу ж після поранення, що є одним з доказів рефлекторного механізму розвитку каузалгії. Початок КС на протязі одного-двох тижнів, очевидно, слід пояснювати запальним процесом в нервовому стовбурі (невритом), котрий виникав внаслідок інфікування рани. Характерним симптомом є особливий вид больових відчуттів, котрі характеризуються не тільки надзвичайною інтенсивністю, але й виснажливими пекучими відчуттями. Пацієнти виявляли скарги на те, що їх китиця, або ступеня “горять у вогні”, “ошпарені окропом” тощо. Три пацієнта (5,9%) вказували на те, що знімали больові відчуття в кінцівці, з допомогою занурення кінцівки у ванну або миску з холодною водою з шматочками льоду. 12 (23,52%) поранених відмічали пекучі відчуття, котрі супроводжувалися сухістю шкіри ураженої кінцівки, коли об'єктивно на шкірі ураженої кінцівки відмічався гіпергідроз. У всіх пацієнтів з КС дещо втамовувалися больові відчуття після накладання мокрої серветки, або занурення кінцівки в воду (гігромація, “синдром мокрої ганчірки”). 6 (11,8%) постраждалих при генералізації больових відчуттів, що так властиво для КС, змочували і інші кінцівки, голову, змочували білизну, простирадла, виливали воду в ліжко. Сухий жар, теплові процедури, гарячі напої, навіть дотик до любої ділянки шкіри різко посилювали больові відчуття. У двох (3,92%) пацієнтів ми спостерігали загальну гіперестезію (реперкусію) з посиленням больових відчуттів в основній каузалгічній зоні за лубого, навіть самого незначного дотику, впливу на пацієнта. І.П. Павлов пояснює цей феномен наявністю “хворобливого пункту” в корі великих півкуль головного мозку. Розлади чутливості в дистальних відділах поранених кінцівок у всіх пацієнтів носили характер гіперпатії, ділянки розповсюдження котрої виходили за межі зони іннервації ушкодженого нерва та мають вид “рукавичок” та “шкарпеток”. Гіперпатії більш виразні на долонній поверхні китиці та підшовній поверхні ступені.

Судинні, секреторні і трофічні розлади при КС вражали нас особливою інтенсивністю: спостерігалося витончення, атрофія шкіри, пігментація її, особливо виразна при вогнепальних осколкових пораненнях в ділянку плеча; гіпертрихоз, тьмяні, ламкі нігті, остеопороз кісток передпліччя при травматичному ушкодженні серединного нерва.

Зосереджені ці розлади, як і чутливі в дистальному відділі руки і не обмежені зоною іннервації ушкодженого нерва; вони за нашими спостереженнями розповсюджувалися на всю китицю. Аналогічно до цього і рухові розлади виходили за межі іннервації нерва і носили дифузний характер, представляючи собою складне поєднання основних залежних від поранення випадіння функцій нерва, анталгічної та рефлекторної контрактури, або рефлекторного парезу. Китиця або ступеня приймає чудернацьку позу і є нерухомою, застиглою. Як і при рефлекторних рухових розладах, механічна збудливість є підвищеною; в м'язах відмічається дрібний тремор та посмикування. Після усунення КС кінцівка деякий час, за нашими спостереженнями, залишалась в стані рефлекторного парезу. Виснажливі, надзвичайно інтенсивні болі, повністю подавлювали наших пацієнтів, вони супроводжувалися різноманітними порушеннями сну та необхідністю уникати любок, інколи навіть слабких, впливів примушують пацієнтів ізолюватися навіть від оточуючих (від своєї мами, від обслуговуючого медичного персоналу). Пацієнти вимагають темноти в приміщенні, тиші, можливості паління в палаті, тощо. Психіка цієї категорії пацієнтів подавлена, вони злі на весь світ, на всіх оточуючих, нелюдими, озлоблені, дратівливі.

Приводимо, в якості прикладу, неврологічний статус пацієнта Н., 1980 р.н., котрий отримав вогнепальне осколкове поранення в н/3 правого плеча. На 10-ту добу перебіг захворювання ускладнився післятравматичним невритом серединного нерва з каузальгичними проявами із значним порушенням функції правої руки. В неврологічному статусі на час огляду невролога було відмічено наступне: Виразна гіпотрофія-атрофія м'язів правого плеча, передпліччя, тенара. Пальці правої китиці розігнуті в основних суглобах, легко зігнуті в середніх. згинання пальців в кулак неможливе, приведення їх та відведення практично неможливе. Згинання двох останніх фаланг вказівного пальця неможливе, середнього різко обмежене, при пасивному згинанні китиці в кулак I, II та частково III пальці не згинаються. Порушене згинання правої китиці, котра дещо відхилена в ліктьовий бік, різко затруднена пронація. Китиця у вигляді "мавпячої лапи", великий палець не протистоїть, а знаходиться в одній площині з іншими. Пасивні рухи в правій китиці різко обмежені, супроводжуються виразною болочістю. Виразне обмеження рухів в прaviх ліктьовому та променево-зап'ястному суглобах. Виразна гіперестезія (особливо виразна на дистальних фалангах II і III пальців) шкіри всієї китиці, внаслідок чого не може дотикатися до сухих предметів. Дотик постільної білизни викликає інтенсивний біль в правій китиці. Китиця синюшна, набрякла, ангідроз та виразний гіперкератоз в ділянці долонної поверхні перших чотирьох пальців. Нігті без блиску, ламкі, відмічається розшарування нігтьових пластин II-III пальців. Здатність протипоставляти великий палець та згинати його відсутня. Гідрофільність шкіри – 26 хв. Користується мокрою серветкою, мокрим рушником. Занурює китицю та передпліччя у відро з холодною водою з кубиками льоду (вищевказані процедури втамовують

біль). Взяти будь-який предмет правою китицею не може (значне порушення функції правої китиці). Відмічається слабо виразна синестезалгія із каузальгичних зон, близьких до патологічного осередку, та посилення больових відчуттів під впливом дистантних подразників. Пацієнт емоційно лабільний, фіксований на своїх хворобливих відчуттях. Лабільність характеризується афективністю та підвищеною збудливістю. Описаний випадок є досить показовим у всіх наших пацієнтів. Неврологічний статус наших пацієнтів відрізнявся лише за топікою ТУПН.

Велике значення мають при КС рефлекторні рухові розлади (PPP): рефлекторні контрактури і паралічі. Ці рефлекторні синдроми і каузальгії мають подібний анатомо-функціональний механізм, розвиваючись рефлекторно за значної участі симпатичних іннерваційних засобів. В КС в тій чи іншій мірі виразні елементи PPP, властиві контрактурі і парезу, а в картині PPP ми відмічали риси, властиві для каузальгії. На відміну від КС при PPP в більшості випадків характерні дистальні ТУПН, наприклад в н/3 гомілки або в н/3 передпліччя. Одним з основних проявів рефлекторної контрактури (PK) є підвищення м'язового тону (гіпертонус), котре легко визначалося при проведенні пасивних рухів. Цей м'язовий спазм складає своєрідну позу кінцівки, в котрій вона застигає. Частково це іноді обумовлює надзвичайно незвичні та складні положення, наприклад, китиці. Контрактура супроводжувалася, як правило, деяким схудненням відповідних м'язів, реакції переродження за цього не спостерігається. Відмічалися різноманітні розлади чутливості, того чи іншого ступеня (гіпестезія, гіперестезія та особливо виразні гіперпатії). Як і при КС, розподіл цих розладів носить дистальний та дифузний характер; вражена ділянка має вигляд "рукавички" та "шкарпетки". Спроба виправити позу, сформовану контрактурою, супроводжується болочістю. Судинні, секреторні та трофічні розлади спостерігаються завжди і різко виразні. Відмічається ціаноз, набряк, гіпергідроз, "обсмоктані пальці", тощо. Вегетативно-трофічні розлади також виходять за межі іннервації ТУПН: вони дифузні та зосереджені в дистальних відділах кінцівки. Часто відмічали поєднання PPP з КС.

До другого гурту наших пацієнтів ми віднесли 9 (17,65%) постраждалих з ампутованими кінцівками, перебіг клінічної картини котрих ускладнився синдромом фантомних больових відчуттів (СФБВ). Фантом ампутованих кінцівок, або СФБВ – це відчуття наявності відсутніх кінцівок або ампутованої їх частини. Ці відчуття за того чи іншого ступеня більш або менш тривалий час відчують після ампутації або відриву кінцівки майже всі пацієнти. Їм здається, що рухаються неіснуючі пальці, китиця, ступеня, виникає зуд, та особливо виразні больові відчуття в них- фантомні болі. Ці відчуття особливо в перші дні після ампутації, бувають настільки яскравими, що пацієнти з ампутованою ногою іноді, особливо при відволіканні уваги, під час кошмарних сновидінь за неочікуваного поклику піднімаються на ноги і, природньо, падають. Фантом, з одного боку, обумовлений наявністю постійного потоку імпульсів від кукси ампутованого нерва

в кору головного мозку а, з іншого- постійним стереотипом відчуття власного тіла у всій його цілісності “схема тіла”, який сформувався протягом життя.

Причиною СФБВ є рубцеві здавлення та неврити відсічених нервів, за цього можуть мати значення так звані кукуси вад та неправильна обробка центральних кінців нервів при ампутації. Однак більші відчуття інколи виникають і при бездоганній оперативній техніці. Для профілактики СФБВ має велике значення доскональна обробка кукуси та спеціально центральних кінців не тільки основних нервових стовбурів, але й великих шкірних нервів. Після зняття швів кукуса повинна залишатися предметом уваги і догляду хірурга, фізіотерапевта, методиста з лікувальної фізкультури.

За відсутності повного аксонального розриву ми відмічали: більші відчуття в наших пацієнтів у 51 (100,0%); трофічні розлади у 43 (84,31%); гіпергідроз у 34 (66,7%) пацієнтів; анізорефлексія (між пораненою та здоровою кінцівками) відмічена нами у 51 (100,0%) постраждалих; гіперрефлексія відмічена у 7 (13,7%) травмованих; у 44 (86,3%) постраждалих – гіпорефлексія. Також нами були зафіксовані каузальгії (симпаталгії) у 42 (82,35%) пацієнтів; рефлекторні рухові розлади: контрактури у 18 (35,3%) постраждалих; монопарези в 13 (25,5%) поранених.

По локалізації травматичного ураження нервових стовбурів, за клінічними проявами та даними ЕНМГ, серед обстежуваних нами пацієнтів, виділено наступні гурти: плечове плетиво переважно уражене у 8 (15,7%) постраждалих; серединний нерв у 13 (25,5%) травмованих; поєднане ураження серединного, ліктьового та променевого нервів відмічено нами у 6 (11,8%) поранених; серединного та ліктьового нервів у 5 (9,8%) пацієнтів; серединного та променевого нервів у 4 (7,8%); ліктьового нерва у 2 (3,9%); сідничного нерва у 2 (3,9%) постраждалих; великого гомілкового нерва у 2 (3,9%); у 9 (17,65%) пацієнтів були ампутовані кінцівки, фантомні болі носили дифузний характер.

За даними [7], ми можемо побачити, що з 67 пацієнтів з ТУПН були 25 (37,3%) поранених у верхні кінцівки та 42 (62,7%) поранених в ділянку нижніх кінцівок. На протязі 30 діб лікування відмічали покращення, в тій чи іншій мірі, всі пацієнти з пораненнями нижніх кінцівок, в той же час коли тільки 14 (56%) пацієнтів з пораненнями верхніх кінцівок відмічали покращення [7]. Звертає на себе увагу той факт, що регрес неврологічної симптоматики при ТУПН в деяких випадках проходив швидше ніж при компресійно-ішемічних ураженнях периферійних нервів [7]. Каузальгії (виразні симпаталгії) спостерігалися нами у 42 (43,3%) постраждалих, як правило це були пацієнти з травматичними ураженнями сідничного, серединного, ліктьового, великого гомілкового нервів та плечового плетива. Частоту виникнення каузальгій (симпаталгій) при ТУПН вищевказаних локалізацій, як і інші автори [1–4], ми схильні пояснювати багатством їх вісцерорецепторних волокон, про що свідчать також дані нашого дослідження, та дослідження гідрофільності шкіри при каузальгічному синдромі та літературні дані про гістологічну будову нервових стовбурів. Над-

звичайно важливо відмітити, що каузальгічний синдром виникав, як правило, при проксимальних ураженнях нервових стовбурів.

Величезну роль в діагностиці ТУПН відіграють електронейрофізіологічні дослідження (ЕНФД), зокрема електронейроміографія (ЕНМГ) [8–11]. В нашому лікувальному закладі, на жаль, цей метод дослідження відсутній. Але ми проводили його нашим пацієнтам в умовах (Києва, Одеси, Вінниці, Черкас, Кропивницького). Для повного анатомічного ушкодження нерва характерна відсутність М-відповіді (біоелектричне мовчання м’язу). Амплітуда М-відповіді більше 2 мВ у 100% спостережень відповідає збереженню анатомічної безперервності нервового стовбура [7]. ЕНМГ незамінна при диференціальній діагностиці ушкоджень нервових стовбурів, зокрема при ушкодженні плечового плетива на пре- та постгангліонарному рівнях, від чого залежить і лікувальна тактика і прогноз у постраждалого [8–11]. При первинних ЕНМГ-дослідженнях ми відмічали зниження основних показників по враженим нервовим стовбурам та в м’язах, які вони іннервують, зокрема: суттєве зниження максимальних амплітуд М-відповіді й Н-рефлексу, співвідношення Н макс./ М макс., та швидкості розповсюдження збудження по рухових волокнах досліджуваних нервів у дистальному та проксимальному відділах, підвищення порогів викликаних потенціалів (Н-рефлексу та М-відповіді), водночас зафіксовано зміну параметрів F-хвилі.

Лікування цих пацієнтів здійснювалось комплексно, послідовно, поетапно великим гуртом фахівців ВМКЦ ПР (травматологи, нейрохірурги, ангіохірурги, анестезіологи-реаніматологи, неврологи, реабілітологи, фізіотерапевти). Одним з основних принципів лікування ТУПН була комплексність терапії, спрямованої не тільки на локальні процеси. Для відновлення функцій ушкодженого нерва, для успішної регенерації нервових волокон має велике значення перебіг раневого процесу, загальний стан організму та його реактивність.

Лікування КС починається з консервативних методів (наркотичні та ненаркотичні анальгетики). На жаль не завжди це призводило до бажаних результатів. При ТУПН основною причиною випадіння функцій нерва слугують парабіотичні явища в нерві. З метою попередження цих проявів з самого початку ми застосовували донори ацетилхоліну (гліатилін, медотилін, гліатон), інгібітори холінестерази (прозерін), дібазол. Враховуючи, що вогнепальні поранення кінцівок, ускладнюються раневою інфекцією, котра негативно впливає як на загальний стан пораненого, так і на перебіг локальних процесів запалення та відновлення нерва призначалась раціональна антибіотикотерапія на всіх етапах медичної евакуації. Тривалість її застосування визначалась перебігом раневого процесу. З метою знеболення ми використовували весь спектр наявних наркотичних (за необхідністю) та ненаркотичних анальгетиків, анестетиків, спазмолітиків, нестероїдних протизапальних засобів. З метою усунення локального набряку м’язів та тканин, оточуючих нерв, ми використовували в/внні

інфузії L-лізину есцинату. При виразних больових проявах ми використовували паравертебральні (новокаїнові та дипроспан-лідокаїнові) блокади симпатичних вузлів [12]. З метою усунення невропатичного болю ми використовували іміноспіролони (фінлепсин, карбамазепін), лірику, габапентин (габагам). Встановлено, що за судомних станів знижена функціональна активність ГАМК-ергічної системи. Застосування самої ГАМК для підвищення активності ГАМК-ергічних процесів неефективне, так як вона не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Нові протиепілептичні ГАМК-ергічні засоби: вігабатрин, незворотній інгібітор ГАМК – трансферази та габапентин (габагам) є циклічним, близьким по структурі з ГАМК-з'єднанням, котре проникає через ГЕБ та діє на ГАМК – рецептори. Їх застосування призводить до стабілізації ендогенної ГАМК та підвищення її вмісту в тканинах мозку, що супроводжується зниженням збудливості та судомної готовності моторних зон головного мозку [13]. З метою пришвидшення процесів регенерації ушкоджених нервів ми використовували раціональну вітамінотерапію, нейротрансмітери, нейропротектора, нуклео – ЦМФ, келтікан, нейробіон. Величезне значення у відновленні функцій периферійних нервів відіграють фізіотерапевтичні методи лікування, зокрема: резонансна магніто-квантова (магніто-лазерна) терапія [14], УВЧ, діатермія, поздовжня гальванізація, йод-іоногальванізація, парафінові аплікації, масаж, лікувальна фізична культура.

РМКТ проводили як за локальною так і за багаторівневою методиками [14]. Під впливом РМКТ відбувалися позитивні зміни у клінічній картині захворювання, що характеризувалося регресом больового синдрому, та регресом неврологічної симптоматики. Встановлені переваги зменшення больового синдрому при застосуванні багаторівневої РМКТ. Встановлено, що застосування комплексного відновлювального лікування із включенням резонансної магніто-квантової терапії (РМКТ) за локальною та багаторівневою методиками, у пацієнтів з КС та СФБВ має виразну протибольову дію, сприяє регресу клінічних проявів захворювання, покращує функціональний стан основних ланок нейромоторного апарату, приводить до істотного зменшення тимчасової непрацездатності та істотно поліпшує якість життя. За цього за ефективністю комплекс медикаментозної та РМКТ значно перевершує їх роздільне використання. Слід відмітити, що СФБВ після проведеного комплексного лікування зникали повністю.

Ми переконані, що проблеми з цими пацієнтами є та будуть в подальшому в усіх неврологічних стаціонарах України. Слід зазначити, що велика частина цих хворих потребує особливого, специфічного і менш витратного лікування, що включає догляд хворого та активну нейрореабілітацію. Зараз виникла гостра потреба у появі установ, де буде застосовано тісне спільне використання методів фізіотерапії і нейрореабілітації.

Вочевидь, що порушена проблема носить як медичний, морально-етичний так і правовий характер. Власне, ненадання адекватної медичної

допомоги, можна прирівняти до пасивної евтаназії, а відсутність умов гідного утримання таких хворих виглядає по меншій мірі антигуманно та протизаконно.

Життя заставляє нас змиритися з тим, що відновлення функцій нервів та кінцівок при ТУПН взагалі є тривалим процесом, який затягується на декілька років. В силу цього, не маючи можливості спостерігати віддалені результати лікування ми представляли цих пацієнтів на ГВЛК та звільняли з лав ЗСУ, відповідно до ст. 76 Розкладу хвороб. Пацієнти в подальшому переходили на облік в лікувально-профілактичні заклади МОЗ України за місцем проживання. Найбільш недосконалий облік віддалених результатів- це облік по амбулаторним карткам, лікарським записам, тощо. Облік віддалених результатів повинний вестись зацікавленим лікарем, котрий безпосередньо працює над цими питаннями та який може передбачити всі можливі відхилення цих захворювань. Відсутність такого організованого обліку призводить, на жаль, до повної можливості сказати щось визначене відповідно до даної категорії пацієнтів. Звичайно, в цей період життя нашої країни важко зібрати постраждалих та зв'язатися з тими, хто переніс травматичні ушкодження під час бойових дій в цілому, а ТУПН зокрема. Однак спробу такого обліку потрібно робити, так як після закінчення повномасштабної російсько-української війни, зразу ж виникає питання про медико-соціальну експертизу даної категорії хворих, та значне збільшення кількості інвалідів-учасників бойових дій. Ми вважаємо, що необхідно створювати в Україні відділення в існуючих лікувально-профілактичних закладах та установи із адекватною медичною допомогою для пацієнтів даного профілю. Ці заклади будуть економічно доцільними й високо затребуваними, а надання медичної допомоги в них буде основою для наступних наукових досліджень.

Висновки, зроблені в результаті дослідження.

Таким чином, надання спеціалізованої неврологічної допомоги хворим з ТУПН, КС, СФБВ має проводитися в спеціалізованих неврологічних відділеннях, а пацієнти мають доставлятися туди як найшвидше. Для оптимізації надання допомоги хворим з ТУПН, КС, СФБВ в Україні необхідно створити достатню мережу спеціалізованих нейрореабілітаційних відділень, оснащених апаратами ЕНМГ, що працюють в цілодобовому режимі. Реалізація вказаних заходів призведе до зростання госпіталізації хворих з ТУПН до спеціалізованого відділення, зменшення кількості хворих з глибокими неврологічними порушеннями, збільшення числа пацієнтів з мінімальними наслідками ТУПН, скорочення термінів перебування хворих в стаціонарі. Продумана організація комплексного лікування ТУПН в умовах Військо-медичного клінічного центру Південного регіону України, своєчасна діагностика уражень нервів, правильне поетапне, послідовне поєднання оперативного та консервативного лікування, нові хірургічні методи та детально розроблені плани послідовного лікування пізніх ускладнень та залишкових явищ ТУПН забезпечує благоприємний результат лікування та покращення якості життя пацієнтів.

Література:

1. Зограбян С. Г. Патогенез и терапия каузалгического синдрома. М. : Издательство АМН СССР. 1950. 128 с.
2. Маджидов Н. М., Абдуллаходжаева М. С., Амасьянц Р. А. Травматические невриты (клинико-экспериментальное исследование). Ташкент : Издательство "Медицина" УзССР. 1974. 152 с.
3. Зайцев Р. З. Лечение травм нервных стволов конечностей. Ленинград : Медицина. 1976. 136 с.
4. Канарейкин К. Ф. Огнестрельные повреждения седалищного нерва. Л. : Издание ВМОЛКА им. С. М. Кирова. 1963. 119 с.
5. Анохин П. К. Пластика нервов при военной травме периферической нервной системы. М. : Нарком-здрав СССР, Государственное издательство медицинской литературы «МЕДГИЗ». 1944. 104 с.
6. Тещук В. Й., Ярош О. О. Причинно-наслідкові зіставлення виникнення і розвитку больових синдромів хребтового походження. *Лікарська справа*. 1999. № 6. С. 82–87.
7. Тещук В. Й., Тещук Н. В., Добренко М. В. Ускладнення після травматичних ушкоджень периферійних нервів у військовослужбовців – учасників антитерористичної операції. *Бюллетень XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого, посвящённых 160-летию с его дня рождения* : матеріали конференції з міжнародною участю, 18–19 травня 2017 р.). Одеса, 2017. С. 334–347.
8. Бадалян Л. О., Скворцов И. А. Клиническая электронейромиография (Руководство для врачей). М. : Медицина, 1986. 368 с.
9. Военная нейрохирургия : учебник / под ред. Гайдара Б. В. СПб., 1998. С. 216–239.
10. Гехт Б. М., Касаткина Л. Ф., Самойлов М. И., Санадзе А. Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог : Издательство ТРТУ, 1997. 370 с.
11. Колкер И. А., Михайленко В. Е., Шмакова И. П. Детский церебральный паралич: Инструментальная диагностика. Лечение. Одесса : ПЛАСКЕ ЗАО, 2006. С. 121–127.
12. Тещук В. И., Бондарь И. Н., Тещук В. В. Комплексное лечение пояснично-крестцовых болевых синдромов. *Актуальные проблемы госпитальной медицины* : Международная научно-практическая конференция. Севастополь, 2004. С. 355–356.
13. Машковский М. Д. Лекарственные средств : Т.1. 14-е изд., перераб., испр. и доп. М. : ООО «Издательство Новая Волна». 2000. С. 44.
14. Тещук В. Й. Застосування резонансної магніто-квантової терапії у відновлювальному лікуванні хворих з неврологічними синдромами поперекового остеохондрозу на шпитальному етапі : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Одеса, 2007. 25 с.

НОТАТКИ

Наукове періодичне видання
Медичний форум
Науковий журнал

26 (26) 2022

Підписано до друку 28.12.2022 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум.-друк. арк. 2,63.
Тираж 100 прим.

Видавник: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicinelviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39