

Summary

REVIEW OF CHEMOTHERAPY MODES IN TREATING GASTRIC CANCER

Bondar V.G., Gasmi Mohamed Mehdi

Key words: stomach cancer, Mitomycin C, Irinotecan.

The latest ESMO and NCCN recommendations for the treatment of metastatic stomach cancer suggest the use of triple component chemotherapy. The comparative study of two modes with the inclusion of irinotecan in a dose of 120 mg/m² every 2 weeks, oxaliplatin 85 mg/m² every 2 weeks, and irinotecan in a dose of 150 mg/m² / in 1, 8, 22, 29 days with Mitomycin C in a dose of 8 mg/m² in 1 day; the course repeated with a 6-week break. Both modes showed satisfactory tolerance without significant gastrointestinal and haematological toxicity. It is necessary to plan further studying the development of ternary schemes with the development of the algorithm and its broad implementation into oncological practice.

УДК 616.122 -007.63-037:616.127-005.8-056.257

Борзова-Коссе С.І., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ДИЛАТАЦІЇ ЛІВИХ ПОРОЖНИН СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

У роботі проведена оцінка прогностичних властивостей тромбоспондину-2 і остеопонтину щодо розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) на тлі супутнього ожиріння протягом 6 місячного періоду спостереження з використанням метода логістичної регресії. Сумарно помилковий прогноз розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння склав 10 %, а рівень концентрації тромбоспондину-2 і остеопонтину виявили найбільшу чутливість, що дає можливість стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ через 6 місяців спостереження за наявності ожиріння.

Ключові слова: тромбоспондин-2, інфаркт міокарда, ожиріння, прогнозування ризику.

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держ. реєстрації 0111U003389; 2014 – 2016 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Вступ

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні, в структурі захворюваності вона становить 28 %, а в структурі поширеності - 34 % [4,7]. За даними ВООЗ, стандартизований за віком рівень поширення надмірної маси тіла у дорослих в Україні становить 52 %, ожиріння — 20 % [5]. Ожиріння тісно пов'язане з основними факторами серцево-судинного ризику. При поєднанні цих двох захворювань можливість несприятливого перебігу ІХС і, зокрема, розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), збільшується в декілька разів. Згідно з даними Фремінгемського дослідження ризик розвитку ХСН у осіб старше 40 років, які перенесли інфаркт міокарда, становить близько 20%. В Україні кількість пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН може наблизитись до 2 млн [3]. Однією з провідних причин розвитку ХСН після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) пов'язані зі змінами архітектоніки серця, що зумовлює необхідність досліджень спрямованих на пошук нових біомаркерів і вивчення їх впливу на процеси розвитку постінфарктного ремоделювання.

При інфаркті міокарда відбувається значна структурна перебудова міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Зміни, до котрих залучені розміри, геометрія та функція ЛШ, об'єднуються поняттям постінфарктного ремоделювання. Ці процеси запускаються в результаті загибелі значної частини кардіоміоцитів і тривають після припинення пошкоджуючої дії на міокард. У ряді випадків результатом ремоделювання є тривала стабілізація розмірів і функції ЛШ, що супроводжується досить сприятливим серцевим прогнозом. У той же час у значної частини хворих з ГІМ ремоделювання набуває дезадаптивний характер з прогресуючою дилатацією ЛШ, порушенням його геометрії, що в кінцевому підсумку призводить до падіння скорочувальної здатності і розвитку ХСН [12]. Раннє прогнозування розвитку ХСН у хворих з ГІМ дозволяє якщо не запобігти, то значно сповільнити її прогресування шляхом активного втручання в перебіг хвороби.

Існуючі шкали прогнозування розвитку ХСН у хворих з ГІМ базуються на вивченні параметрів, що характеризують геометрію серця за даними ехокардіографії, аналізі ЕКГ, наявності тих чи інших ускладнень в гострому періоді ІМ. Як біомаркери прогнозу використовуються натрійуре-

тичний пептид, копептін С, адреномедулін (зокрема більш стабільна його фракція MR-проАМ), ендотелін-1, мелатонін [2,6].

Останнім часом увагу дослідників привертають тромбоспондин-2 (ТС-2) і остеопонтин (ОП), які є матрично-клітинними протеїнами, що беруть участь у моделюванні кардіоміоцитів. У хворих, які перенесли ГІМ, концентрації ТС-2 і ОП значно зростають і вони втягуються в процеси патологічного ремоделювання [8,9,13].

Підмічено, що збільшення концентрації ОП відзначається і у пацієнтів, які страждають на ожиріння [11]. Krishnamurthy P. був виявлений тісний взаємозв'язок між експресією ОП і виразністю постінфарктної дилатації і систолічної дисфункції ЛШ [10]. На думку авторів, ОП є сполучною ланкою між прозапальною активацією і порушенням релаксаційної здатності міокарда, що відіграє важливу роль у формуванні та прогресуванні серцевої недостатності.

У доступній нам літературі ми не знайшли робіт, присвячених вивченню ролі ТС-2 і ОП в прогнозуванні розвитку процесів ремоделювання міокарда ЛШ у хворих з ГІМ і супутнім ожирінням.

Беручи до уваги все вищевикладене, буде актуальним алгоритмічний підхід до прогнозу стану порожнин лівого серця після перенесеного ГІМ з використанням нових біомаркерів, а саме ТС-2 і ОП.

Мета роботи

Побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток дилатації лівих порожнин серця після перенесеного інфаркту міокарда протягом 6 місячного періоду спостереження за наявності у хворих супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та остеопонтину.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 74 хворих з ожирінням, які 6 місяців тому перенесли ІМ.

Хворі, що брали участь у дослідженні, підписували інформовану згоду на участь у ньому.

Критеріями виключення були наявність у хворого цукрового діабету, онкологічних захворювань, захворювань сполучної тканини та гострого порушення мозкового кровообігу.

Тромбоспондин-2 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HumanThrombospondin-2»

(KonoBiotechCo., Ltd). Визначення остеопонтину проводилось з використанням набору реагентів «HumanOsteopontin» (KonoBiotechCo., Ltd).

Всім пацієнтам було проведено визначення показників ліпідного спектру. Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали ензиматичними методами, рівні ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – розраху-

новим методом за формулою Фрідвальд.

Ехокардіографія виконувалася в М-, В- і доплерівському режимах на апараті Ultima PRO 30 (фірма RADMIR, Україна). Оцінювалися такі показники структурно-функціонального стану серцево-судинної системи: кінцево-сistolічний об'єм (КСО) ЛШ, кінцево-діастолічний об'єму (ҚДО) ЛШ та фракція викиду (ФВ), кінцево-діастолічний розмір (ҚДР) ЛШ, кінцево-сistolічний розмір (ҚСР) ЛШ, товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), об'єм порожнин лівого передсердя (ЛП).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». З метою оцінки прогностичної цінності досліджуваних параметрів використовували ROC-аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

Найбільш придатним для вирішення поставленої задачі є метод логістичної регресії [1]. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу потрапляє в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується;

e – основа натуральних логарифмів 2,71;

y – стандартне рівняння лінійної регресії:

$$y = x_1 * k_1 + x_2 * k_2 + \dots + x_n * k_n + c,$$

де y – величина залежної змінної,

x_i – значення незалежних змінних,

k_i – коефіцієнти при незалежних змінних, c – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної у відношенні прогнозованого показника. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

У модель включали рівень ТС-2, ОП, параметри кардіогемодинаміки та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), параметри ліпідного профілю – ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, КА) у хворих з ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних - остеопонтин і тромбоспондин-2 для пацієнтів з ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Розвиток дилатації лівих порожнин серця ко-

дували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники, дозволила прогнозувати розвиток дилатації лівих порожнин серця з чутливістю 83 % і специфічністю 95 % (рис.).

ROC-криві для моделі представлено на рис.

Розрахунок імовірності розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння визначався за наступною формулою:

$$P=1/(1+\exp(15,627-0,059 \times \text{остеопонтин} - 0,259 \times \text{Тромбоспондин2})),$$

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл, остеопонтин - концентрація остеопонтину у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл.

При значенні >0,5 у пацієнта прогнозують розвиток дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння.

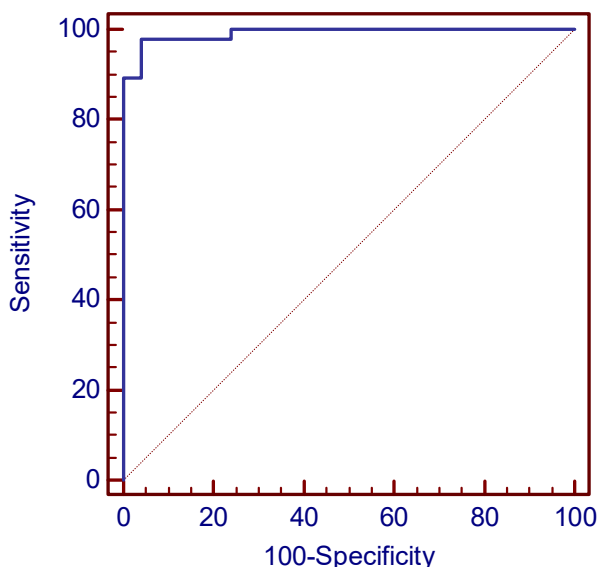


Рис. ROC-криві для моделі прогнозу дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння склав 10 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися, найбільшу чутливість у прогнозуванні розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ мали концентрація ТС-2 і ОП у сироватці крові у 1-й день ГІМ з елевацією сегмента ST, що дає можливість стверджувати, що ці показники є маркерами розвитку дилатації лівих порожнин серця після пе-

ренесеного ІМ через 6 місяців спостереження за наявності ожиріння.

Висновки та перспективи подальшого дослідження

Найбільш інформативними у відношенні прогнозу розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння є тромбоспондин-2 та остеопонтин.

Модель прогнозу розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння має високу чутливість (83 %) і специфічність (95 %), сумарно помилковий прогноз складає 10 %, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

Література

1. Богомолов А.В. Технология ROC-анализа качества диагностических медико-биологических исследований / А. В. Богомолов, Ю.А. Кукушкин // Системный анализ в медицине: материалы VII Международ. науч. конф. под общ. ред. В.П. Колосова. – Благовещенск, 2013. – С. 7–10.
2. Волкова С.Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейрогуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q / С.Ю. Волкова // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 10. – С. 24–28.
3. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–14;
4. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2013 році [Електронний ресурс] / Державна служба статистики України // Статистичний бюлетень. – 2014. – Режим доступу: www.ukrstat.gov.ua;
5. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения, Выпуск 94, Номер 6 [Електронний ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/6/ru/>.
6. Лискова Ю. В. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования [Електронний ресурс] / Ю. В. Лискова, М. В. Столбова, А. А. Стадников // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22604>.
7. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. // Информационный бюллетень. – 2015. – № 317. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.
8. Klusonova P. Chronic intermittent hypoxia induces 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart / P. Klusonova, L. Rehakova, G. Borchert [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 4270-4277.
9. Shinsuke H. Circulating thrombospondin-2 reflects disease severity and predicts outcome of heart failure with reduced ejection fraction / H. Shinsuke, I. Yasuhiro, T. Seiji [et al.] // Circulation Journal. – 2014. – Vol. 78. – P. 903-910.
10. Krishnamurthy P. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction / P. Krishnamurthy, J.T. Peterson, V. Subramanian [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2009. – Vol. 322 (1-2). – P. 53-62.
11. Gomez-Ambrosi J. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity / J. Gomez-Ambrosi, V. Catalan, B. Ramirez [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92 (9). – P. 3719-3727.
12. Schellings M.W. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling / M.W. Schellings, Y.M. Pinto, S. Heymans // Cardiovasc. Res – 2010. – Vol. 64 – P. 24 –31.
13. Yang Z. Extracellular matrix metalloproteinase 2 levels are regulated by the low-density lipoprotein-related scavenger receptor and thrombospondin 2 / Z. Yang, D.K. Strickland, P. Bornstein // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 276 (11). – P. 8403–8840.

Реферат

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ДИЛАТАЦИИ ЛЕВЫХ ПОЛОСТЕЙ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ 6-МЕСЯЧНОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ

Борзова-Коссе С.И., Кравчун П.Г., Рындина Н.Г.

Ключевые слова: тромбоспондин-2, инфаркт миокарда, ожирение, прогнозирование риска, остеопонтин.

В работе проведена оценка методом логистической регрессии прогностических свойств тромбоспондина-2 и остеопонтина в отношении развития дилатации левых полостей сердца после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) на фоне сопутствующего ожирения в течение 6-месячного периода

наблюдения. Суммарно ошибочный прогноз развития дилатации левых полостей сердца после перенесенного ИМ на фоне ожирения составил 10%, а уровень концентрации тромбоспондина-2 и остеопоптин обнаружили наибольшую чувствительность, что дает основание утверждать, что эти показатели являются маркерами риска развития дилатации левых полостей сердца после перенесенного ИМ через 6 месяцев наблюдения при наличии ожирения.

Summary

MODEL OF PREDICTING DILATATION OF LEFT HEART CHAMBERS FOLLOWING OLD MYOCARDIAL INFARCTION WITHIN 6 MONTH OBSERVATION UNDER CONCOMITANT OBESITY

Borzova-Kosse S. I., Kravchun P. G., Ryndina N. G.

Key words: thrombospondin-2, myocardial infarction, obesity, risk prediction, osteopontin.

The article presents the results of evaluation of prognostic properties of thrombospondin-2 and osteopontin towards the development of dilatation of the left heart chambers in patients with old myocardial infarction and concomitant obesity during a 6-month follow-up period by using logistic regression procedure. The overall erroneous prognosis for the development of left chamber dilatation after myocardial infarction in the patients with obesity made up 10%. The concentration of thrombospondin-2 and osteopontin showed high sensitivity that suggests that these indicators are markers of the risk of left chamber dilatation after myocardial infarction during 6-month follow-up period in the patients with obesity.

УДК 616.53-002-036.1-02-085.357

Губина-Вакулик Г.И., Бронова И.М.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ В ПРОЦЕССЕ САНОГЕНЕЗА

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

В статье приведены современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, методах лечения. Описан опыт лечения 20 пациентов с тяжелой степенью акне: особенности анамнеза (о проведенной ранее терапии и ее эффективности), особенности применения системных ретиноидов на современном этапе. Цель исследования: изучить динамику клинических проявлений заболевания и морфологических изменений в коже в процессе лечения системными ретиноидами («Акнетин»). Материалы и методы. Была взята биопсия у пациентов с тяжелой степенью акне троекратно: до лечения, в процессе и по окончании терапии. Выводы. Наряду с выраженной положительной динамикой разрешения сыпи отмечается положительная динамика морфологических изменений в коже. Если перед лечением - эпителиоциты всех эпителиальных элементов кожи гиперплазированы, а в волосяном фолликуле вследствие фолликулярного гиперкератоза - с «закупоркой» просвета волосяного влагалища эпителиоцитами и кератином, наличием как макрофагально-лимфоцитарного перифолликулита, так и гнойного фолликулита, то в процессе лечения - уменьшается количество эпителиоцитов во всех кожных элементах, имеются признаки созревания молодых клеток, воспалительные процессы в дерме исчезают, а склероз, рубцевание – нарастают.

Ключевые слова: акне, системные ретиноиды, патоморфология кожи

Акне (угревая болезнь) — широко распространенное хроническое заболевание кожи со сложным мультифакторным патогенезом, требующее длительной комбинированной терапии. Большинство отечественных и зарубежных авторов рассматривают акне как нарушение функционирования всего организма [1,2]. Акне занимает первое место в структуре косметологической патологии и третье — по частоте обращения больных в дерматологические лечебные учреждения [3].

Акне встречается в основном у детей и подростков, но также и в других возрастных группах. Многочисленными исследованиями выявлен разный уровень заболеваемости акне у новорожденных (от 10 до 50 %); младенческие акне наблюдаются редко (менее 10 %). Угревая болезнь чаще проявляется в период полового созревания и поражает до 80 % людей в возрас-

те от 12 до 24 лет, а в возрастных группах 25-34 и 35-44 лет заболеваемость составляет соответственно 8% и 3 %. Тяжелые формы заболевания встречаются в 5-14 % случаев [4, 5, 6, 7, 8]. Пик частоты акне у девочек наблюдается в 14-16 лет, у мальчиков в 16-17 лет. Среди девушек заболеваемость составляет до 23 %, среди юношей — до 35 %. У большинства подростков к 18-20-летнему возрасту происходит регресс элементов, однако у 20 % инволюция акне замедлена. В 10 % наблюдений высыпания сохраняются до 25-45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов в течение 5 лет после окончания терапии, по данным разных авторов [9,10,11,12], составляет от 20 до 48 %.

Клинические проявления акне представляют проблему для пациентов и врачей из-за большой распространенности, упорного течения и возможных постугревых изменений кожи [13].