

Мороз В.М., Сергета И.В., Панчук А.Е.

ФИЗИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ТРЕВОЖНОСТИ, АСТЕНИЧЕСКИХ И ДЕПРЕССИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ СТУДЕНТОВ, ОСВАИВАЮЩИХ СПЕЦИАЛЬНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Резюме. В ходе проведенных исследований рассмотрены физиолого-гигиенические аспекты комплексной оценки тревожности, астенических и депрессивных проявлений студентов, осваивающих стоматологические специальности в учреждениях высшего медицинского образования. Установлено, что среди девушек уровень ситуативной тревожности на протяжении времени пребывания в учреждении высшего образования постепенно снижается, в тоже время среди юношей - сначала уменьшается до наиболее низкого в ходе исследований уровня у студентов-третьекурсников, впоследствии существенно возрастая на заключительном этапе пребывания в высшем учебном заведении. Вместе с тем показатели личностной тревожности отличаются постепенным увеличением их величин как среди девушек, так и среди юношей. Уровень выраженности астенических проявлений у девушек на протяжении времени пребывания в высшем учебном заведении характеризуется параболической картиной изменений с достижением наибольшего уровня их развития в середине времени обучения в учреждении высшего образования, у юношей - постепенно, однако неуклонно, увеличивается, степень выраженности ведущих депрессивных проявлений у девушек отличается параболической картиной изменений с наибольшим уровнем развития в середине времени обучения в заведении высшего образования, у юношей - постепенно, однако неуклонно, увеличивается.

Ключевые слова: студенты, специальности стоматологического профиля, тревожность, астенические проявления, депрессивные проявления, физиолого-гигиеническая оценка.

Moroz V.M., Serheta I.V., Panchuk O.Yu.

PHYSIOLOGICAL-HYGIENIC ASPECTS OF COMPLEX ASSESSMENT OF ANXIETY, ASTHENIA AND DEPRESSIVE MANIFESTATIONS OF STUDENTS WHO ACQUIRE DENTAL SPECIALTY IN HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

Summary. During the studies examined physiological-hygienic aspects of the complex assessment of anxiety, asthenia and depressive manifestations of students who acquire dental specialty in higher medical educational institutions. Established that among girls the level of situational anxiety during the stay in higher medical educational institution is gradually reduced, among youths -- at first reduced to the lowest level in the course of research third-year students in significantly increasing the final stage of being in higher medical education. However, indicators of trait anxiety marked the gradual growth of its performance among girls and youths. The level of expression of asthenic manifestations among girls during in higher medical educational institutions characterized by paraboloid picture changes with the highest level of development in the mid-time study at an institution of higher education, among youths - slowly, but steadily, increasing, the degree of expression of major depressive manifestations among girls characterized by paraboloid picture changes with the highest level of development in the mid-time study at an institution of higher education, among youths - slowly, but steadily increasing.

Key words: students, dental specialties, anxiety, asthenia manifestations, depressive manifestations, physiological-hygienic assessment.

Рецензент - д.мед.н., проф. Очердько О.М.

Стаття надійшла до редакції 25.08.2016 р.

Мороз Василь Максимович - д.мед.н., проф., академік НАМН України, ректор Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; admission@vnm.edu.ua

Сергета Ігор Володимирович - д.мед.н., проф., зав. кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; serheta@ukr.net

Панчук Олександр Юхимович - к.мед.н., докторант кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; hygiene@vnm.edu.ua

© Романова В.О.

УДК: 616.13-002:616.12-005.4-08

Романова В.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

РОЛЬ БИОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ОЦІНЦІ ПРОГНОЗУ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Резюме. Оцінено прогностичну цінність біомаркерів запалення у хворих зі стабільним і нестабільним перебігом ІХС та можливість використання їх для оцінки дестабілізації процесу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, системне запалення, тумор-некротичний фактор- α , С-реактивний протеїн.

Вступ

Згідно з дослідженнями останніх років, в основі ішемії міокарда і пошкодження при ній кардіоцитів

лежить ряд процесів: запалення, тромбоз або спазм коронарних артерій, дисфункція судинного ендотелію,

порушення мікроциркуляторного русла міокарда, однак найбільш частою причиною ішемічної хвороби серця (ІХС) залишається атеросклероз вінцевих артерій [4]. Значна роль у розвитку атеросклерозу в останні роки відводиться хронічному латентному неспецифічному судинному запаленню [1, 3, 5, 8]. Особливе значення надається активації запалення в процесі дестабілізації атеросклеротичної бляшки, хоча ознаки запалення виявляють в бляшках у хворих як з гострим коронарним синдромом (ГКС), так і зі стабільною ІХС [2, 6, 11]. Причини, що призводять до розвитку хронічного запалення при атеросклерозі і підвищення рівня маркерів запалення у хворих на ІХС, до кінця не з'ясовані.

Загальновідомі фактори ризику та їх поєднання, які використовуються в стратифікаційних шкалах, не дозволяють повністю проаналізувати ступінь ризику, оскільки не враховують ряд біомаркерів, які беруть участь в процесах атерогенезу. Одним зі способів виявлення ризику розвитку гострих коронарних ускладнень є виявлення ознак ушкодження бляшки, у зв'язку з чим досліджуються біомаркери запалення. Найбільш вивченим критерієм запального процесу є С-реактивний протеїн (СРП). Наявність прямого зв'язку між вмістом СРП і ознаками атеросклеротичного ураження встановлено в ряді досліджень [7, 13, 14]. W. Koenig [10] запропонував критерії стратифікації ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) виходячи з рівня СРП в плазмі крові: при концентрації менше 1 мг/л ризик розвитку ІХС невеликий; середня величина ризику ІХС відповідає концентраціям 1-3 мг/л; ризик вважається високим при стійкому підвищенні рівня СРП більше 3 мг/л. Показано, що показник ТІМ сонної артерії зростає пропорційно збільшенню вмісту СРП в плазмі [12].

У більшості досліджень, присвячених вивченню зв'язку маркерів запалення з прогнозом хворих на ІХС, аналізували окремі маркери, в основному СРП, переважно у хворих з ГКС, і значно рідше - у хворих зі стабільною формою ІХС. Відповідно до Європейських рекомендацій [4] в якості критеріїв субклінічного судинного запалення у хворих на атеросклероз та ІХС можуть бути використані рівні СРП і фібриногену. У той же час є дослідження, що підтверджують значення рівня тумор-некротичного фактора- α (ТНФ- α) у діагностиці латентного запалення [9]. Природно припускати, що одночасне визначення концентрацій декількох біомаркерів дозволить поліпшити стратифікацію серцево-судинного ризику [12].

Мета дослідження - оцінити прогностичну цінність біомаркерів запалення у хворих зі стабільним і нестабільним перебігом ІХС та можливість використання їх для оцінки дестабілізації процесу.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 173 хворих на ІХС (124 чоловіки та 49 жінок, середній вік - $57,24 \pm 5,12$ років), з яких були сформовані 2 клінічні групи - 92

пацієнти зі стабільною ІХС, у тому числі 45 з II функціональним класом (ФК) і 47 - з III ФК; та 81 хворий, що поступили в стаціонар з ГКС (43 хворих з нестабільною (прогресуючою) стенокардією та 38 - з гострим інфарктом міокарда (ІМ)). Діагноз стабільної ІХС і варіантів гострого коронарного синдрому встановлювали відповідно до Європейських Рекомендацій Європейської асоціації кардіологів. Обтяжений анамнез за рахунок куріння мали 66,7% і АГ - 50,8% хворих. Терапія β -блокаторами проводилася у 95,2% пацієнтів, ІАПФ - у 82,5%, нітратами - у 58,7%. Дезагрегантна терапія АСК і клопидогрелем на стаціонарному етапі проводилася всім пацієнтам, сатини отримували 86,1% хворих.

Критеріями виключення були хронічна серцева недостатність (ХСН) III-IV ФК; злоякісні новоутворення; гострі запальні захворювання або загострення хронічних захворювань на момент обстеження; виражені порушення функції печінки і нирок; ожиріння 3-4 ступеня; декомпенсований цукровий діабет.

Хворі в порівнюваних групах були співставні за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), поширеністю АГ, гіперліпідемії, куріння, частотою операцій з реваскуляризації міокарда в анамнезі, постійним прийомом статинів до госпіталізації. Всім хворим в першу добу госпіталізації проводили стандартне обстеження і визначали біомаркери запалення (СРП, ФНП- α , фібриноген, кількість лейкоцитів і швидкість осідання еритроцитів). Рівні СРП і ТНФ- α в плазмі крові досліджували імуноферментним (ІФА) методом за допомогою наборів реактивів "hsCRP ELISA" (США) і "TNF- α ELISA test kit" ("Diaclone", Франція). Рівень фібриногену визначали за методикою Клауса на автоматичному коагулометрі STA-compart фірми "Roche" (Швейцарія). Для встановлення референсних значень обстежено 30 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Тривалість спостереження склала 12 місяців або до першої несприятливої події. З 5 пацієнтами (2,9%) були втрачені контакти і їх дані виключені з подальшого аналізу. За період спостереження відзначено 30 небажаних серцево-судинних подій у 27 з 168 пацієнтів (16,1%). Троє хворих були госпіталізовані повторно: у двох хворих настала смерть, в одного, який переніс ІМ, була проведена відстрочена на 2 місяці реваскуляризація. Смерть від серцево-судинної патології наступила у 7 пацієнтів, нефатальний інфаркт міокарда розвинувся у 6 з 168, 6 пацієнтам була проведена реваскуляризація, 4 хворих були госпіталізовані з приводу нестабільної стенокардії (проводилося консервативне лікування) і 4 пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ХСН.

За результатами річного спостереження всі пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 27 пацієнтів з несприятливим результатом, в другу - 141 пацієнт без розвитку ускладнень. Відомості про пацієнтів отримували в ході безпосереднього контакту з лікарями і пацієнтами, при аналізі амбулаторних

Таблиця 1. Клініко-інструментальні та лабораторні показники у хворих з ускладненим і неускладненим перебігом ІХС.

Показник	Ускладнений перебіг (n=27)	Неускладнений перебіг (n=141)	P
Вік, роки	57,64±4,62	56,17±5,18	>0,05
Стать чоловіча, n - %	20 - 74,07%	101 - 71,63%	>0,05
Частота АГ, n - %	13 - 48,15%	68 - 48,22%	>0,05
Куріння, n - %	18 - 66,67%	72 - 51,06%	<0,05
ІМТ, кг/м ²	27,11±0,18	25,82±0,22	>0,05
Інфаркт міокарда до дослідження, n - %	16 - 59,26%	71 - 50,35%	<0,05
Реваскуляризація до дослідження, n - %	9 - 33,33%	42 - 29,79%	>0,05
Стабільний перебіг, n - %	9 - 33,33%	80 - 56,74%	<0,05
Нестабільний перебіг, n - %	18 - 66,67%	61 - 43,26%	<0,05
Частота ГЛШ, n - %	15 - 55,56%	72 - 51,06%	>0,05
ФВ вихідна, %	46,23±1,25	51,24±1,08	<0,01
ШОЕ, мм/год.	14,43±0,64	12,31±0,56	>0,05
Лейкоцити крові, x10 ⁹	7,23±0,32	6,45±0,44	>0,05
Фібриноген крові, г/л	3,98±0,42	3,74±0,39	>0,05
СРП, мг/л	5,49±0,23	3,18±0,25	<0,01
ТНФ-α, пг/мл	5,18±0,19	2,94±0,22	<0,01
ХС загальний, ммоль/л	6,02±0,31	5,76±0,22	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,38±0,19	3,94±0,15	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,03	1,27±0,03	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,14±0,02	1,23±0,02	>0,05
Індекс атерогенності, од.	3,97 ±0,48	3,61±0,32	>0,05

карт та історій хвороби.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів. Для оцінки прогностичної значимості клініко-ехокардіографічних параметрів застосовували критерій χ^2 і покроковий множинний лінійний регресійний аналіз. Було проаналізовано 21 клінічний, лабораторний та інструментальний показник (табл. 1). З метою встановлення прогностичної значимості досліджуваних параметрів проведена оцінка достовірності і ступеня зв'язку між вивченими показниками і варіантами перебігу ІХС (без розвитку несприятливих серцево-судинних подій або при їх наявності). Вибіркові коефіцієнти і критерій χ^2 вираховували на підставі частот з таблиць спільного розподілу досліджуваних ознак.

Результати. Обговорення

Розвиток несприятливих серцево-судинних подій суттєво не залежав від статі хворих (χ^2 склав 3,57; $p > 0,05$). Разом з тим, виявлено достовірний зв'язок розвитку несприятливих серцево-судинних подій з віком хворих ($\chi^2=7,6$; $p < 0,01$), наявністю інфаркту міокарда в анамнезі ($\chi^2=6,5$; $p < 0,01$), вихідним зниженням ФВ ЛШ ($\chi^2=8,51$; $p < 0,005$), рівнем СРП ($\chi^2=8,65$; $p < 0,005$), ТНФ-α ($\chi^2=9,23$; $p < 0,005$) та в меншій мірі з рівнем фібри-

ногену ($\chi^2=4,63$; $p < 0,05$) і холестерину ЛПНЩ ($\chi^2=3,96$; $p < 0,05$). Відзначена асоціація між характером перебігу ІХС на початку дослідження і частотою розвитку серцево-судинних подій: події спостерігалися частіше в групі пацієнтів з нестабільним варіантом перебігу (нестабільна стенокардія, ІМ), ніж при стабільній ІХС (табл. 1).

Несприятливі серцево-судинні події відзначалися достовірно частіше в групі пацієнтів з ІХС з вихідним підвищеним рівнем біомаркерів (18,75%) в порівнянні з особами, у яких рівень біомаркерів був в межах референсних величин (5,0%). Отримані дані підтверджені при проведенні покрокового множинного лінійного регресійного аналізу (R). Відмічений виразний зв'язок між розвитком несприятливих серцево-судинних подій та віком хворих ($R^2=0,23$; $p < 0,0001$), наявністю інфаркту міокарда в анамнезі ($R^2=0,28$; $p < 0,0001$), вихідними значеннями ФВ ЛШ ($R^2=0,34$; $p < 0,0001$) і біомаркерами запалення - рівнем СРП ($R^2=0,35$; $p < 0,0001$) і ТНФ-α ($R^2=0,37$; $p < 0,0001$). Отже, біомаркери запалення можна розцінювати як незалежні фактори ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих з різними варіантами перебігу ІХС.

Таким чином, за результатами однофакторного аналізу найбільшою цінністю в плані передбачення ймовірності настання несприятливих подій володіє підвищення рівнів ФНП-α і СРП. Окрім цих змінних, "сильними" характеристиками у відношенні настання несприятливих подій володіли вихідне зниження ФВ ЛШ та наявність раніше (до початку дослідження) перенесеного інфаркту міокарда.

За результатами багатофакторного аналізу найбільш сильною прогностично значимою змінною виявилось підвищення ТНФ-α $> 2,44$ пг/мл. Деяко меншу значимість мали підвищенні рівні СРП $> 2,57$ мг/л і наявність інфаркту міокарда в анамнезі. Врахування інших показників не приводило до збільшення прогностичної значимості. Значимість моделі дестабілізації ІХС значно збільшувалася при одночасному використанні двох маркерів: СРП $> 2,57$ мг/л і ФНП-α $> 2,44$ пг/мл.

При комплексному аналізі прогнозування з урахуванням виділення факторів несприятливого прогнозу з застосуванням кореляційного та регресійного аналізів чутливість складала 86%, специфічність - 80%, цінність передбачення позитивного результату - 75%, цінність передбачення негативного результату - 96%.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Предикторами несприятливого перебігу ІХС в термін до 12 місяців як у хворих з ГКС, так і за умови стабільності ІХС, в порядку зменшення інформативності є: рівень ТНФ-α і СРП, наявність раніше перенесеного інфаркту міокарда, зниження фракції викиду лівого шлуночка менше 50%.

2. Ознаки запалення відзначаються як у хворих з ГКС, так і у хворих зі стабільною формою ІХС, проте ступінь

виразності запального процесу у хворих з ГКС вищий, ніж у хворих зі стабільною ІХС.

3. Ступінь підвищення рівня СРП і ТНФ- α та, отже, інтенсивність запального процесу поєднуються з підвищеним ризиком коронарних ускладнень. У хворих з ГКС найсильнішим незалежним чинником прогнозу несприятливих серцево-судинних подій є рівень ТНФ- α > 2,5 пг/мл, при стабільній ІХС найбільш сильним і незалежним прогностичним фактором несприятливих подій виявився рівень плазматичного СРП $\geq 2,57$ мг/мл.

4. Визначення основних маркерів запалення у хворих на ІХС дозволяє диференційовано підходити до її лікування та створення найбільш раціональної, максимально ефективної сукупності методів індивідуальної профілактики виникнення кардіологічних подій.

Результати дослідження можуть бути використані в майбутньому при плануванні більш масштабних досліджень подібного типу, необхідних для розуміння факторів, що визначають прогноз життя хворих на ІХС, і для вибору оптимальної тактики лікування.

Список літератури

1. Лутай М. И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк // Український медичний часопис. - 2006. - № 2 (52). - С. 80-83.
2. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е. Г. Пономарь, А. Л. Сыркин, Д. Е. Гусев, Д. А. Андреев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2011. - № 6. - С. 10-15.
3. Рагино Ю. И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений / Ю. И. Рагино // Атеросклероз. - 2012. - № 1 - С. 61-65.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. - 2013. - Vol. 34. - P. 2949-3003.
5. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease / A. Anogeianaki, D. Angelucci, E. Cianchetti [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2011. - Vol. 24, № 4. - P. 817-825.
6. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers / P. A. Mc Cullough, F. W. Peacock, B. O'Neil, J. A. de Lemos // Rev. Cardiovasc. Med. - 2010. - Vol. 11, Suppl. 2. - P. 3-12.
7. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // Lancet. - 2010. - Vol. 375, № 9709. - P. 132-140.
8. Hansson G. K. The immune system in atherosclerosis / G. K. Hansson, A. Hermansson // Nat Immunol. - 2011. - Vol. 12, № 3. - P. 204-12.
9. Kleinbongard P. TNF-alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // Pharmacol Ther. - 2010. - Vol. 127, № 3. - P. 295-314.
10. Koenig W. Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture / W. Koenig, N. Khuseyinova // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2007. - Vol. 27. - P. 15-26.
11. Libby P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. Ridker, G. K. Hansson // Nature. - 2011. - Vol. 473, № 7347. - P. 317-325.
12. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults / N. Rodondi, P. Marques-Vidal, J. Butler [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 2010. - Vol. 171, № 5. - P. 540-9.
13. Ridker P. M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin / P. M. Ridker // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37, № 22. - P. 1720-2.
14. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels / N. K. Choudhry, A. R. Patrick, R. J. Glynn, J. Avorn // J. Am. Coll. Cardiol. - 2011. - Vol. 57. - P. 784-791.

Романова В.А.

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА

Резюме. Оценена прогностическая ценность биомаркеров воспаления у больных со стабильным и нестабильным течением ИБС и возможность использования их для оценки дестабилизации процесса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, тумор-некротический фактор- α , С-реактивный протеин.

Romanova V.O.

THE ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN ASSESSING THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Summary. We assessed predictive value of inflammation biomarkers in patients with stable and unstable course of coronary heart disease and the possibility of using them for the evaluation of the destabilization process.

Key words: coronary heart disease, systemic inflammation, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein.

Рецензент - д.мед.н., проф. Осовська Н.Ю.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2016 р.

Романова Валентина Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(0432)661198; +38(096)6841239; romanova1270@gmail.com