

КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ та персоналізована медицина: як знайти золоту середину

*Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної
конференції за участю міжнародних спеціалістів
з клінічної фармакології*



Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології
Кафедра фармакології
Департамент охорони здоров'я Вінницької ОДА
Департамент охорони здоров'я Вінницької міської ради
Українська асоціація клінічної фармакології та фармакотерапії

Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину

Clinical Treatment Protocols and Personalized Medicine: How to Find the Golden Mean

Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології

XI Ukrainian International Scientific Conference

*Вінниця
12–13 листопада 2021 р.*

***Vinnytsia
12–13 November, 2021***

УДК 615.03: 615.27:615.36
К 47

Редакційна колегія:

академік НАМН України В. М. Мороз (м. Вінниця),
проф. О. О. Яковлева (м. Вінниця)

К 47 Клінічні протоколи та персоналізована медицина:
як знайти золоту середину / Матеріали XI Всеу-
країнської науково-практичної конференції з між-
народною участю, 12–13 листопада 2021 року. –
Вінниця, ТОВ «Твори» – 272 с.

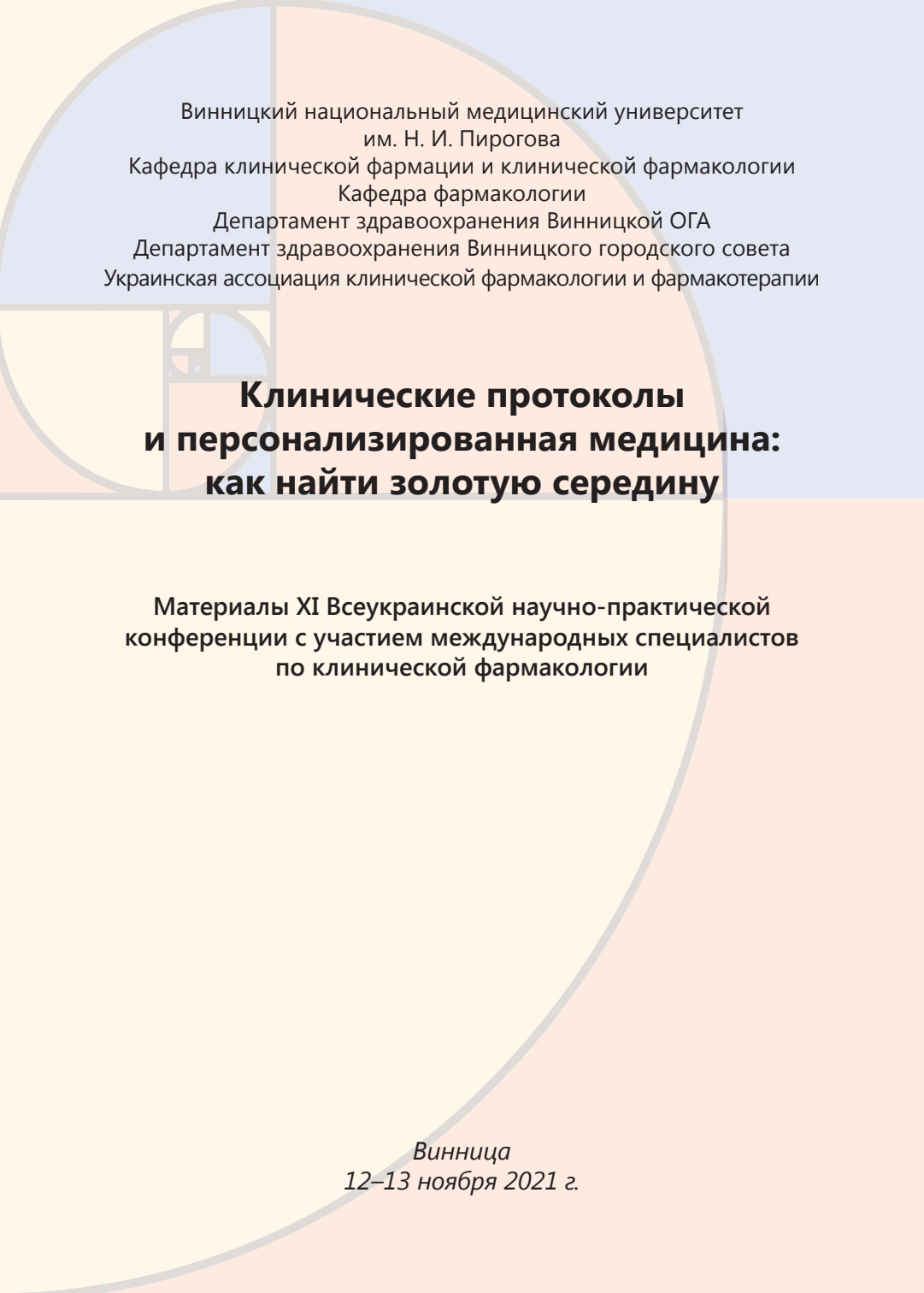
ISBN 978-966-949-936-3

Матеріали конференції присвячено сучасним проблемам в Україні з актуальних питань клінічної та експериментальної фармакології, відповідно світовим стандартам. Серед представлених текстів значна частина публікацій присвячена протоколам та світовим рекомендаціям; вони повинні бути орієнтирами для впровадження з точки зору відповідностей індивідуальним особливостям пацієнтів. Наукові розробки вітчизняних учених спрямовані на створення перспективних для клінічних випробувань активних речовин з фармакодинамічними ефектами. Узагальнено досвід клінічних спостережень при фармакотерапії найбільш розповсюджених та соціально значущих захворювань (в кардіології, пульмонології, ревматології, гастроентерології, онкогематології, геріатрії тощо), з акцентом на визначення фармакодинаміки лікарських засобів, уточнення молекулярних механізмів їхньої дії, оцінки ефективності та безпеки, особливо в умовах взаємодії ліків, на тлі оптимальної комплексної фармакотерапії.

УДК 615.03: 615.27:615.36

ISBN 978-966-949-936-3

© Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова, 2021



Винницкий национальный медицинский университет
им. Н. И. Пирогова
Кафедра клинической фармации и клинической фармакологии
Кафедра фармакологии
Департамент здравоохранения Винницкой ОГА
Департамент здравоохранения Винницкого городского совета
Украинская ассоциация клинической фармакологии и фармакотерапии

Клинические протоколы и персонализированная медицина: как найти золотую середину

Материалы XI Всеукраинской научно-практической
конференции с участием международных специалистов
по клинической фармакологии

*Винница
12–13 ноября 2021 г.*

Зміст

| | |
|---|----|
| Кроки клінічної фармакології до майбутнього <i>Яковлева О. О.</i> | 13 |
|---|----|

РОЗДІЛ 1. СТАТТІ

| | |
|--|----|
| Pathogenetic mechanisms of glucocorticoid-induced glaucoma <i>Bacinschi A., Gonciar V., Scutari C., Peredelcu R.</i> | 16 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| The level of knowledge and attitude towards adverse drug reaction reporting <i>Gutanu D. I., Coretchi I. G., Turcan L. M</i> | 24 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| Рівень CCL₂/MCP-1 в сироватці дітей з меланоцитарними невусами у післяопераційному періоді <i>Пасічник О. В., Коноплицький В. С., Коробко Ю. Є.</i> | 48 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| Аналіз клінічних даних хворих, що померли від ускладнень ковід-пневмонії, які перебували на штучній вентиляції легень у блоку інтенсивної терапії КНП “ВМКЛ №3” <i>Сторожук Б. Г., Сізова М. П., Кузик О. В., Муляр Д. К., Нечипорук О. В.</i> | 51 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| Гемостатичний потенціал плазми крові та його зв'язок з молекулярними маркерами системи гемостазу у пацієнтів зі стенозом коронарних артерій <i>Сторожук Н. В., Сторожук О. Б., Сторожук Б. Г.</i> | 58 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| Протоколи фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких и проблемы индивидуальной уникальности каждого пациента (обзор литературы) <i>Яковлева О. А., Щербенюк Н. В., Гойна-Кардасевич О. Ю</i> | 75 |
|---|----|

РОЗДІЛ 2. ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

| | |
|---|----|
| Моделювання фармакологічної активності тартратогерманатів <i>Аль-Надаві Н. Д.</i> | 82 |
|---|----|

| | |
|--|-----|
| Эндотелиальная дисфункция и патогенетические фенотипы очаговой склеродермии <i>Аль-Омари Обадах Махмуд, Бондарь С. А.</i> | 84 |
| Сучасні аспекти та доцільність проведення алергопроб перед призначенням антибіотикотерапії <i>Альохіна Є. О., Варгатюк Т. Ф., Дзюбик Ю. В., Ярова В. О., Маслоїд Т. М.</i> | 86 |
| Знеболення пацієнтів після малоінвазивних втручань з приводу сечокам'яної хвороби <i>Барало І. В., Барало Р. П., Вознюк Т. О., Лев Р. О.</i> | 90 |
| Benefit of beta-adrenoblockers in sars Cov-2 infection <i>Bacinschi G., Gonciar V., Bodrug E., Scutari C.</i> | 94 |
| Обоснованность антибактериальной терапии у больных КОВИД-19 <i>Бачински Н. Г., Киану М. Г., Артени И. В., Какракаш А. В., Васиlake Е. В., Штырба Д. Г.</i> | 99 |
| Роль ксантинооксидази як біомаркера порушень пуринового обміну <i>Білай С. І., Красько М. П.</i> | 103 |
| Спосіб лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 та гіпомагніємією <i>Біловол О. М., Князькова І. І., Тверетінов О. Б.</i> | 105 |
| Дослідження окремих біологічних властивостей відходів рослинної сировини, що утворюються в результаті виробництва засобу "протефлазид" <i>Бобильова О. О., Калашніков А. А., Петрашенко Г. І., Худайкулова О. О., Головащенко Г. В., Курділь Н. В.</i> | 107 |
| Використання лікарських рослин у комплексному лікуванні дисбіозу <i>Богату С. І.</i> | 109 |
| Особливості антагоніста кальцію 3-го покоління амлодипіну: зв'язок клінічної фармакології та терапевтичного використання <i>Вознюк Л. А., Іванова О. П., Щугарєва Н. В.</i> | 111 |

| | |
|---|-----|
| Кардіотоксичний ефект при ізольованому застосуванні макролідних антибіотиків <i>Дзекан О. В., Дехтярьова Г. В., Кушнір Т. Т.</i> | 113 |
| Диференційований підхід до медикаментозної терапії різних підвидів вродженого синдрому подовженого інтервалу QT <i>Дзекан О. В., Дехтярьова Г. В., Кушнір Т. Т.</i> | 118 |
| Основні побічні ефекти при використанні прегабаліну у хворих на фіброміалгію <i>Дзекан О. В.</i> | 122 |
| Особливості фармакотерапії цукрового діабету II типу у пацієнтів з COVID-19 <i>Дорошкевич І. О., Жамба А. О.</i> | 125 |
| Опыт применения ABC/VEN анализа в стационаре г. Алматы <i>Еркинбекова Г. Б., Рахимов К. Д., Ташкеева М. Ж., Тануарбек У. А., Темурғалиева Э. М.</i> | 127 |
| Значення антимікробних пептидів при atopічному дерматиті <i>Ехаб Гарібех, Бондар С. А.</i> | 129 |
| Застосування високодисперсного кремнезему у медичній практиці <i>Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Дорошенко А. І.</i> | 131 |
| Алгоритм емпіричного вибору стартової антибіотикотерапії у пацієнтів з одонтогенними флегмонами <i>Іванова М. О., Мартинчук О. О.</i> | 133 |
| Потенційно корисні терапевтичні ефекти спіронолактону в лікуванні пацієнтів з COVID-19 <i>Ігнатова О. А., Маслоїд Т. М.</i> | 135 |
| The issue of medicinal liver injuries as an important problem in patients with comorbid pathology <i>Kovalenko O. Yu., Rudakova V. V.</i> | 137 |
| Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії <i>Карімুলін Р. Ф., Семененко А. І.</i> | 139 |

| | |
|--|-----|
| Стабілізація молекули розувастатину меглуміном як фактор підвищення ефективності лікування дисліпідемій при кислотоасоційованих станах шлунково-кишкового тракту <i>Клекот О. О.</i> | 141 |
| Сучасний стан використання сировини горіха волоського (<i>Juglansregia</i> L.) у медицині та фармації <i>Коваль В. М., Гуцол В. В., Гордзієвська Н. А., Поліщук Ю. М.</i> | 143 |
| Морфологічні особливості внутрішніх органів білих мишей після застосування нового білково-сольового розчину ALX-5 % <i>Кондрацький Б. О., Качмарик Д. Л., Кондрацький Я. Б., Новак В. Л., Винарчик М. Й., Панас О. М., Брагінець О. Г.</i> | 145 |
| Противірусна терапія у хворих на COVID-19: крайні настанови чи персоніфікований підхід <i>Коновалова Н. В., Коновалова І. Р.</i> | 148 |
| Патоморфологічні зміни печінки та нирок на тлі застосування сполуки ПК-66 та диклофенаку натрію у щурів з ад'ювантним артритом <i>Крамар Г. І., Степанюк Г. І., Альчук О. І., Біговциць С. В.</i> | 150 |
| Комбінована метаболічна терапія в геріатрії <i>Купраш Л. П., Гріненко Ю. О., Гударенко С. О.</i> | 152 |
| Вплив комбінації молсидоміну з АТФ–лонг на стреслімітуючі системи організму тварин різного віку при хронічному м'якому стресі <i>Купраш Л. П., Пантелеймонова Т. М., Шарабура Л. Б., Лабунець І. Ф., Сикало Н. В.</i> | 154 |
| Сучасна аюрведа у вимірі доказової медицини <i>Курділь Н. В., Сандвар К., Худайкулова О. О., Калашніков А. А.</i> | 156 |
| Сучасні тренди в структурі гострих отруень та ризику для здоров'я, обумовлені поширенням нових синтетичних опіоїдів <i>Курділь Н. В.</i> | 158 |
| Роль інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у лікуванні серцевої недостатності <i>Куровська М. О., Марчук І. О., Новицький А. В., Приходько В. М., Маслоїд Т. М.</i> | 161 |

| | |
|---|-----|
| Івабрадин в лікуванні гострого коронарного синдрому <i>Лаба О. В., Кірієнко О. М., Кузнецов І. В.</i> | 163 |
| Побічні ефекти таргетної хіміотерапії у онкогематологічних пацієнтів похилого віку <i>Лисенко Д. А., Бондарчук С.В.</i> | 165 |
| Клініко-фармацевтична характеристика асортименту місцевих протигрибкових лікарських засобів для застосування у гінекології <i>Лопатинська О. І., Кричковська А. М.</i> | 167 |
| Можливості використання самоелімінуючих пробіотиків в комплексній терапії atopічного дерматиту <i>Мартинчук Н. О., Совдус Я. В.</i> | 171 |
| Посттрансплантаційний цукровий діабет: фактори ризику перед трансплантацією <i>Марченко І. О.¹, Човпан Г. О.¹, Яковлева О. О.²</i> | 173 |
| Місце вітаміну D в стандартах і клінічних настановах з хронічного обструктивного захворювання легень <i>Масік Н. П., Нечипорук С. В.</i> | 175 |
| Респіраторний синдром при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворюючих ферментів <i>Маслоїд Т. М., Волинець В. В.</i> | 178 |
| Використання препаратів міді у сучасній фармакології при дефіциті міді та супутніх мідьдефіцитних станах <i>Никитюк Е. О., Боярська З. О., Яковлева О. О.</i> | 180 |
| Аналіз білка клітин Клара при бронхіоліті у дітей малюкового віку <i>Оверчук А. А.</i> | 182 |
| Дослідження опіодергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі аналгетичної дії n-(γ-амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекану гідрохлориду <i>Орленко О. Б., Волощук Н. І.</i> | 184 |

| | |
|---|-----|
| Аналіз впливу поліморфізму гена CYP2E1 у 6 інтроні на активність аланінамінотрансферази у сироватці крові серед здорових мешканців Одеського регіону <i>Остачук К. В., Лобашова К. Г.</i> | 186 |
| Терапевтична ефективність топічного препарату у фармакотерапії герпетичного стоматиту <i>Островська Г. Ю., Розколуна Н. В., Петрова Т. А., Дев'яткіна Н. М., Чечотіна С. Ю., Власова О. В.</i> | 188 |
| Стеатоз підшлункової залози у пацієнтів з підвищеною масою тіла та ожирінням <i>Півторак К. В., Яковлева О. О., Феджага І. В., Півторак Н. А.</i> | 190 |
| Морфологічні дослідження в експериментальній фармакології <i>Піскун Р. П., Савицька О. О., Лілевська А. А.</i> | 192 |
| Рациональність применения прямих антикоагулянтов у больных с COVID-19 <i>Подгурски Л. А., Сургуц С. Г., Бачински Н. Г., Каракаш А. В., Маланча О. И., Штырба Д. Г.</i> | 194 |
| Генотип CYP3A4 як маркер гепатотоксичності протитуберкульозної терапії <i>Полуденко Г. О., Антоненко П. Б., Антоненко К. О., Лобашова К. Г.</i> | 198 |
| Дослідження етіологічних та патогенетичних механізмів нейропатичного болю <i>Попелнуха А. Г., Дмитрієв Д. В., Яковлева О. О.</i> | 200 |
| Дослідження впливу ментону та його гідразонів на судомну активність мишей в умовах корнеального кіндлінгу <i>Ратовська Г. В., Бойко Ю. О., Шандра О. А., Бойко І. А.</i> | 202 |
| Фармакологические аспекты эмицизумаба у пациентов с ингибиторной формой гемофилии <i>Рахимов К. Д., Темиргалиева Э. М., Мухитова Д. Т., Зинбай Ф. З.</i> | 203 |

| | |
|--|-----|
| Зміна показників фактора некрозу пухлин-альфа у головному мозку щурів з ЧМТ при застосуванні Адемолу <i>Семененко С. І., Марчук О. В., Семененко О. М.</i> | 206 |
| Disturbance of energy metabolism and gamma-aminobutyric acid (gaba)-shunt in the brain of rats with chronic alcohol intoxication <i>Sokolik O. P.</i> | 209 |
| Особливості лікування стабільної стенокардії в сукупності з пролапсом мітрального клапана <i>Солейко Л. П., Солейко О. В., Гиренко К. В.</i> | 211 |
| Особливості лікування осіб старших вікових груп (клінічний випадок) <i>Солейко Л. П., Солейко О. В., Гиренко К. В.</i> | 213 |
| Антитромботична терапія SARS-COV-2 агресії – важливий чинник підвищення ефективності лікування COVID-19 у коморбідних хворих <i>Солейко Л. П., Солейко О. В., Гиренко О. В.</i> | 215 |
| Підсумки роботи системи фармаконагляду у Вінницькій області у 2020 році <i>Степанюк Г. І., Драчук О. П., Швидюк С. І.</i> | 216 |
| Фармакологічний аналіз опіоїдєргічного компонента в анальгетичній дії похідного хіназоліну (сполука DSK-38) <i>Степанюк Г. І., Якубовська В. В., Орнотай В. В., Степанюк А. Г.</i> | 218 |
| Вплив профілактичного введення медгерму на показники ендогенної інтоксикації при галактозаміновому експериментальному гепатиті <i>Тимчишин О. Л.</i> | 220 |
| Розробка стратегії вибору засобів замісної терапії синдрому сухого ока <i>Томашевська Ю. О., Кривов'яз О. В., Кривов'яз С. О.</i> | 222 |
| Получение и исследование углекислотного экстракта из цветков сафлора красильного (Carthamus Tinctorius L.) <i>Тургумбаева А. А., Абуова Ж. Б., Рахимов К. Д.</i> | 224 |

| | |
|--|-----|
| Доказова і/або персоналізована медицина: стан та перспективи | |
| <i>Хайтович М. В., Потаскалова В. С.</i> | 228 |
| Нейротропні властивості артратогерманату магнію | |
| <i>Шемонаєва К. Ф., Матюшкіна М. В., Кирилюк А. О.</i> | 231 |
| Амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону – перспективний клас сполук для пошуку речовин із церебропротекторною дією | |
| <i>Шеремета Р. О., Степанюк Г. І.</i> | 234 |
| Протизапальна активність густого екстракту якірців сланких на моделі формалінового набряку у щурів | |
| <i>Юнусова С. І., Рожковський Я. В.</i> | 236 |
| Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан периферичного кровообігу після гострої холодової травми у самців та самок щурів | |
| <i>Юхимчук А. В., Волощук Н. І.</i> | 238 |
| Оцінка стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом більового синдрому | |
| <i>Кедик І. О., Станіславчук М. А.</i> | 240 |

РОЗДІЛ 3. ПРОБЛЕМИ ВИЩОЇ ШКОЛИ

| | |
|--|-----|
| Вибіркові дисципліни як щабель у досягненні фахових компетентностей | |
| <i>Барало Р. П., Яковлева О. О., Семененко І. Ф., Столярчук В. О., Семененко С. І., Стопінчук О. В., Дорошкевич І. О., Жамба А. О., Вознюк Л. А., Півторак К. В., Коновалова Н. В., Клекот О. О.</i> | 242 |
| Професійно-орієнтоване навчання провізорів-інтернів з використанням можливостей дистанційної освіти | |
| <i>Білай І. М., Остапенко А. О.</i> | 245 |
| Methodological issues of improving the quality of education subject of clinical pharmacology to improve the quality of personalized patient therapy | |
| <i>Kovalenko O. Yu., Rudakova V. V.</i> | 247 |

| | |
|--|-----|
| Елективні курси як невід’ємний компонент сучасної медичної освіти <i>Пашинська О. С., Денисюк О. М., Волощук Н. І.</i> | 249 |
| Дистанційне викладання лікарської токсикології на платформі microsoft teams <i>Прустуна Б. В.</i> | 251 |
| Clarification of principles of evidence-based medicine when considering issues of special pharmacology to students of medical educational institutions <i>Filipets N. D., Filipets O. O.</i> | 253 |
| POST SCRIPTUM. Новини з досвіду іноземних колег | |
| <i>Стаття</i> | |
| Анализ медикаментозного лечения пациентов с сочетанной патологией – АГ и ХОБЛ в амбулаторных условиях <i>К. Д. Рахимов, Б. Т. Мырзабек, З. Ж. Батагоева</i> | 256 |
| <i>Тези доповіді</i> | |
| The analysis of pharmacotherapy of patients with combined pathology – arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary diseases in outpatient conditions <i>K. Rakhimov, B. Myrzabek, Z. Batagoeva</i> | 269 |

has a wide range of adverse reactions, so their detection, analysis and reporting have a major importance in medical practice. The aim of the study is to determine the level of knowledge and attitude of physicians towards adverse drug reaction reporting and to identify impediments which lead to a low reporting rate.

Material and methods. The study was based on a questionnaire consisting of 32 questions. The attitude was evaluated using Inman's "seven deadly sins". For each questionnaire was calculated the score, each favourable and unfavourable response receiving 1 and 0 points, respectively. Total score of 70% and more for each domain was qualified as "satisfactory" and less than 70% as "unsatisfactory".

Results. Eighty-three respondents completed the questionnaire. Regarding the level of knowledge, 50.6% have a unsatisfactory level, 65.1% don't know how the information presented in reports is used. Regarding the attitude, 72.4% have a unsatisfactory attitude toward ADR reporting, 78.3% showed complacency, 89.2% insecurity and 73.5% lethargy. 95.2% consider reporting a professional obligation, but 44.6% consider that the involvement of specialists should be remunerated. Statistical differences were determined between the scores accumulated by the age groups ($p=0,001$), while no differences were found between the groups of specialists.

Conclusions. The study showed unsatisfactory results for the level of information and attitude of physicians regarding adverse drug reaction reporting. The age or practical experience of the physicians could be a decisive factor for the level of knowledge.

Keywords: ADR reporting, pharmacovigilance, level of knowledge, attitudes.

© Пасічник О.В., Коноплицький В. С., Коробко Ю. Є.

УДК: 616.5–006.81–03–053–089:615.383

ПАСІЧНИК О.В., КОНОПЛИЦЬКИЙ В.С., КОРОБКО Ю. Є.

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова

(вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, lundqist747@gmail.com, vkono-
plytsky@gmail.com, Zedmaxstorm7@gmail.com)

Рівень CCL₂/MCP-1 в сироватці дітей з меланоцитарними невусами у післяопераційному періоді

Вступ

Моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (monocyte chemo-attractant protein 1), моноцитарний хемотаксичний та активуючий фактор (MCP-1/MCAF) або CCL2 (C-C motif ligand 2) – цитокін, що належить до групи CC-хемокінів (β-хемокінів). MCP-1 є найпотужнішим фактором хемотаксису моноцитів та осмосу, а також Т-клітин пам'яті і дендритних клітин до фокусів запалення, що продукуються при пошкодженні тканин [14]. MCP-1 переважно секретується моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами [10]. Джерелом синтезу MCP-1 може бути широкий ряд клітин: фібробласти, ендотеліоцити, остеобласти, пухлинні клітини тощо. MCP-1 збільшує хемотаксичну активність моноцитів та базофілів, при цьому трафік клітин завжди спрямований за градієнтом зростання хемокіну, однак не залучає у вогнище запалення нейтрофілів та еозинофілів, сприяючи таким чином підсиленню запального навантаження, що пов'язане з основним захворюванням [13].

Важливим є те, що підвищення інфільтрації пухлинної тканини макрофагами та стимуляція ангиогенезу свідчать про проонкогенний ефект MCP-1 [7]. Через велику кількість хемокінів, що продукуються пухлинами людини, та широким спектром їх біологічних функцій, до сьогодні їх точна роль у розвитку та прогресуванні пухлин залишається невизначеною.

А чітке визначення можливого впливу хемокінів, особливо на тлі запалення пігментних новоутворень, вкрай важливе з урахуванням того, що механізм регуляції меланоцитів зберігається завдяки експресії меланіну в доброякісних невусах, але не в метастатичній меланомі [12].

На сьогодні існує досить велика кількість методів та способів видалення пігментних новоутворень шкіри, які засновані на дії різних фізичних факторів: механічному (хірургічне висічення скальпелем), хвильовому (лазерна абляція, радіохірургічний за рахунок радіокоа-

гуляції), термічному (кріодеструкція за рахунок низьких температур, електрокоагуляція за рахунок високих температур при дії струмів високої частоти) тощо [8, 13, 10].

Кожен з існуючих методів радикального лікування пігментних новоутворень має свої показання і протипоказання до застосування, переваги та візуальні ранні або пізні ускладнення (кровотечі, виразки, рецидиви, келоїдні рубці, локальна гіпопігментація шкіри тощо). Але причини таких ускладнень та несприятливих наслідків лікування залежно від типу дії обраного фізичного фактора на тканинному/клітинному й імунологічному рівнях на сучасному етапі розвитку медичної науки вивчені недостатньо. Це створює передумови для цільового вивчення механізму і вираженості розвитку запалення в ранньому післяопераційному періоді та імплементації отриманих результатів у клінічну практику, як можливо важливого фактору стабільності онкологічної патології шкіри в дитячому віці.

Мета дослідження – визначити рівень CCL₂/MCP-1 в сироватці хворих з меланоцитарними невусами шкіри у післяопераційному періоді при різних методах їх видалення.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 60 дітей з меланоцитарними невусами шкіри різної локалізації, 25 хлопчиків і 35 дівчаток, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, в період з 2018 по 2020 рр. Середній вік пацієнтів – $9,8 \pm 1,6$ р. З метою об'єктивізації дослідження у всіх пацієнтів площа меланоцитарних утворень складала від 1,0 до 2,5 см². У дослідження нами не залучались пацієнти з цукровим діабетом, вродженими чи набутими імунodefіцитними станами, онкологічними захворюваннями та з будь-якими гострими або хронічними запальними процесами, в тому числі з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини. Крім того, в процесі виконання інтраопераційного видалення (висічення) утворень, в усіх випадках застосовували тільки загальне знеболення, без місцевого введення анестетиків, і в першу чергу через те, аби уникнути місцевого підвищення внутрішньотканинного тиску та створення вогнища запалення.

Всі пацієнти були розділені на 3 групи залежно від обраного методу видалення пігментних утворень шкіри. I група (n=20) – висічення утворення відбувалось гострим шляхом, за допомогою скальпеля. II група (n=20) – висічення утворення відбувалось за допомогою лазера хірургічного високоінтенсивного "LIKA-surgeon", виробник ПМПП "Фотонік Плюс", Україна, сертифікат оцінки відповідності UA.TR.001.015917-18. Потужність на виході 10 Вт, довжина хвилі 940 нм. III група (n=20) – висічення утворення за допомогою високо-частотного електрохірургічного апарата "BOWA-ARC 350", виробник "BOWA-electronic Gmb&Co.", Німеччина, в монополярному режимі різання (вихідні параметри визначались індивідуально).

З метою визначення рівнів $CCl_2/MCP-1$, як маркера запалення, у всіх пацієнтів проводили забір венозної крові безпосередньо перед оперативним втручанням та через 12 і 24 години після видалення пігментного новоутворення. Набрану кров розміщували у ваку-тайнерах з EDTA, з метою подальшого отримання плазми шляхом центрифугування. Отриману плазму заморожували та зберігали при температурі 80 °C до моменту подальшого дослідження. Метод визначення рівня $CCl_2/MCP-1$ полягав у використанні набору для специфічного імуноферментного аналізу, виробництва Elabscience, Lot TM5TMWVDI, (США), згідно з інструкцією виробника. Отримані результати визначались за рівнем поглинання досліджуваних зразків на Microplate Reader "HUMAREADER" (Німеччина), при довжині хвилі 450 нм. Мінімальна можлива концентрація визначення – 1 пг/мл.

Всі клінічні та лабораторні дослідження проведені у відповідності до Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації "Ethical principles of medical research with human participation as an object of study" [5]. Відповідно до чинного законодавства, перед початком дослідження кожен його суб'єкт (батьки або повнолітні опікуни пацієнта) підписував деталізовану форму інформованої згоди на проведення досліджень.

Аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних проведена за допомогою пакета прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та ліцензійної версії програми BioStat. Відмінності між отриманими показниками вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Дані безперервних кількісних показників, які підпорядковувались закону нормального розподілу, порівнювали із

застосуванням t-критерію Стьюдента для зв'язаних або незв'язаних вибірок.

Результати. Обговорення

У даному дослідженні вивчено біомаркер запалення, а саме – рівень $CCl_2/MCP-1$, у пацієнтів дитячого віку, які перенесли хірургічне втручання з приводу видалення пігментних новоутворень шкіри, та оцінювали рівень запальної реакції залежно від методу їх видалення. Отримані рівні досліджуваного біомаркера запалення у визначені проміжки раннього післяопераційного періоду наведені в таблиці 1.

Відповідно до результатів проведеного дослідження, рівень $CCl_2/MCP-1$ у плазмі хворих перед виконанням оперативного втручання складав у середньому $15,27 \pm 3,31$ пг/мл.

За результатами досліджень виявлено підвищення рівня $CCl_2/MCP-1$ у плазмі пацієнтів I групи у 2,6 рази через 12 годин після оперативного втручання, відповідно $39,67 \pm 7,18$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл до оперативного втручання ($p < 0,05$), та в 3,15 рази через 24 годин після оперативного втручання, відповідно $48,18 \pm 7,62$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл до оперативного втручання ($p < 0,05$).

Аналогічна динаміка зростання рівня $CCl_2/MCP-1$ в плазмі спостерігалась і у пацієнтів II групи, але мала більш виразний характер. Так, через 12 годин після оперативного втручання, рівень $CCl_2/MCP-1$ в 3,55 рази перевищував рівень показника цитокіну до оперативного втручання, відповідно $54,26 \pm 9,12$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл ($p < 0,05$), та вже в 7,57 рази через 24 години після операції, відповідно $115,57 \pm 16,32$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Ще виразніше зростання рівня $CCl_2/MCP-1$ було притаманне для пацієнтів III групи порівняння. Так, у пацієнтів даної групи вже через 12 годин після виконання оперативного втручання рівень цитокіну в 4,5 рази перевищував показник до оперативного видалення пігментного новоутворення, відповідно $68,86 \pm 10,31$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$) а через 24 години зростання рівня цитокіну достовірно перевищувало вже в 9,37 рази величину $CCl_2/MCP-1$ до операції, відповідно $143,15 \pm 18,77$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Динаміка рівня ССЛ2/МСР-1 в різні терміни дослідження серед пацієнтів усіх груп порівняння

| Рівень МСР-1 в плазмі пацієнтів | Час визначення рівня МСР-1 після оперативного втручання | |
|----------------------------------|---|--------------------|
| | через 12 годин | через 24 години |
| До оперативного втручання (n=60) | 15,27+3,31 пг/мл* | |
| I група (n=20) | 39,67+7,18 пг/мл | 48,18+7,62 пг/мл |
| p | <0,05 | <0,05 |
| II група (n=20) | 54,26+9,12 пг/мл | 115,57+16,32 пг/мл |
| p | <0,05 | <0,05 |
| III група (n=20) | 68,86+10,31 пг/мл | 143,15+18,77 пг/мл |
| p | <0,05 | <0,05 |

* достовірна відмінність відносно рівня МСР-1 до оперативного втручання.

Ряд досліджень із вивчення потенційних біомаркерів гострого запалення, в тому числі при меланоцитарних новоутвореннях шкіри прямо вказують на наявність залежності між ступенем пошкодження тканин та рівнем прозапальних медіаторів у сироватці крові.

Будучи медіатором запалення, МСР-1 стимулює проліферацію гладеньких клітин судин та секрецію ними протизапальних цитокінів, які сприяють прогресуванню захворювання за рахунок судинних пошкоджень (у нормальній судинній стінці МСР-1 не визначається). Отже, збільшення в сироватці крові такого медіатору запалення та ангіогенезу, як МСР-1, сприяє розвитку початкових стадій ураження судинного русла, або метаболічний дисбаланс, який, викликаючи переміжне пошкодження судинної стінки, супроводжує катаболічні процеси, диференціювання ендотеліальних та гладеньких клітин.

Сучасними дослідженнями доведено, що МСР-1 сприяє індукції проліферації нормальних меланоцитів людини без значних змін вмісту меланіну в клітинах епідермісу, що може розцінюватись як фактор взаємовідношення між меланоцитарними невусами та меланою, враховуючи її агресивну здатність до метастазування та стійкість до терапії [9,3,8]. Злоякісний перебіг меланоми відбувається за рахунок того, що клітини пухлини продукують в надлишковій кіль-

кості рівні цитокінів, які відіграють різну біологічну роль в динаміці розвитку як самої пухлини, так і її метастазів внаслідок інфільтрації макрофагами через вплив простагландину PGE₂, який є ендogenousним стимулятором MCP-1 [5, 11]. На думку деяких дослідників, високі рівні MCP-1 стимулюють розвиток рясної судинної мережі, що, у свою чергу, сприяє розвитку пігментної пухлини [14].

На експериментальній моделі раку товстої кишки на мишах було доведено, що MCP-1, будучи важливим регулятором макрофагів, Т-клітин та запальних реакцій в мікросередовищі пухлини, може призводити до збільшення онконавантаження в пухлинному туморогенезі [11]. Експериментально доведено, що збільшення мікрометастазів у мишей пов'язано із збільшенням рівня MCP-1 [4].

Однак роль MCP-1 в розвитку та прогресуванні пухлин остаточно не з'ясована, хоча встановлено факт експресії MCP-1 в злоякісній клітині внаслідок конституційного вироблення активуючих факторів росту, цитокінів та фактора росту тромбоцитів. У свою чергу, експресія MCP-1 призводить до інфільтрації макрофагами, які, у свою ж чергу, виробляють ростостимулюючі фактори як для пухлинних клітин, так і для судинної мережі [1]. Така інфільтрація шкіри макрофагами/моноцитами при злоякісних меланомах відіграє вирішальне значення в їх прогресуванні в агресивний фенотип, яке знаходить підтвердження у тому, що більшість первинних меланом або їх метастатичних утворень продукують MCP-1, а інфільтрація макрофагами корелює зі стадією пухлини та її ангіогенезом [4]. Зважаючи на отримані результати, деякі дослідники вважають: рівень MCP-1 визначає розвиток пухлини, відштовхуючись від того факту, що проміжні рівні MCP-1 стимулюють ангіогенний ефект, який призводить до росту пухлини, тоді як значні рівні MCP-1 сприяють масивній інфільтрації моноцитами/макрофагами та руйнуванню тканини пухлини й індукції ангіогенезу [14].

Доведено, що MCP-1 як потужний моноцитарний хемоатрактант має тенденцію до збільшення свого рівня під час запальних реакцій тканини шкіри [2, 6].

Отримано важливі дані, які засвідчили різну вираженість запальної реакції в усіх групах дослідження у ранньому післяопераційному періоді, яка мала різну кореляцію залежно від способу видалення пігментних невусів. Така різниця рівнів CCL₂/MCP-1, на наш

погляд, певною мірою модифікується різним типом дії різних фізичних факторів на тканини шкіри.

Переважання в усі терміни дослідження рівня $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в сироватці пацієнтів II та III клінічних груп порівняння над показниками I групи підтверджує функціональну активність та значимість маркера як прозапального цитокіну, які можуть бути зумовлені переважанням запальної інфільтрації тканин в ділянці операційного поля під впливом факторів пошкодження (механічних, теплових, променевих тощо).

В усіх групах порівняння ми спостерігали вищі рівні біомаркера запалення в ранньому післяопераційному періоді, ніж до операції. Це може знайти пояснення тим, що будь-яка операційна травма сприяє продукції цитокінів та розвитку запальної реакції в цілому, при цьому важкість хірургічної травми визначає ступінь вираженості запальної відповіді.

Як зазначили отримані результати наших досліджень, значно вищі рівні MCP-1 були характерними для тих груп пацієнтів, у яких проводили висічення пігментних невусів із залученням впливу хвильової (II група) та теплової (III група) енергій на біологічні тканини.

Лазерне опромінення, завдяки явищу колімації, переносить енергію хвилі практично без втрат на біологічні тканини згідно з законом Бугера – Ламберта – Бера. Тобто відбувається реалізація фототермолізу та фотомеханічних реакцій при поглинанні опромінення тканинами внаслідок перетворення енергії лазерного опромінення більшою мірою в теплову енергію і меншою мірою – в механічну енергію на ділянці шкіри, яка містить хромофор меланін, що призводить до теплового руйнування мішеней [6, 8].

Безпосередньо після дії високоенергетичного лазерного опромінення на шкіру спостерігається значне локальне підвищення її температури та збільшення показників кровотоку, які зберігаються також і через годину в післяопераційному періоді під час термічного пошкоджуючого впливу на шкіру у вигляді деструктивних змін та вогнищевої деструкції [13].

Підвищені рівні $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ у сироватці крові в післяопераційному періоді у пацієнтів після видалення пігментних новоутворень шкіри певною мірою потрібно розглядати в якості критерію актив-

ності клітинного імунітету організму у відповідь на запальну реакцію внаслідок операційної травми.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Оскільки $CCL_2/MCP-1$ відіграє важливу роль хемоатрактанта для макрофагів та моноцитів у вогнищі пошкодження, вплив даного хемокіну на розвиток запальної реакції в післяопераційному періоді за рахунок клітин запалення є очевидним, доведеним і потребує подальшого детального вивчення.
2. Динаміка рівнів $CCL_2/MCP-1$ в ранньому післяопераційному періоді засвідчила його найменші показники у пацієнтів I групи, що доводить мінімальні прояви запальної реакції як через 12, так і через 24 години після операції порівняно з показниками прозапального медіатора до операції, відповідно $39,67 \pm 7,18$ пг/мл та $48,18 \pm 7,62$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл ($p < 0,05$).
3. Високі рівні $CCL_2/MCP-1$ в плазмі пацієнтів II та III груп через 12 та 24 годин після операції переконливо свідчать про наявність вираженої запальної реакції під впливом термічного пошкоджуючого фактору на тканини шкіри.

Відсутність цільових досліджень з приводу клінічного значення збільшених рівнів $CCL_2/MCP-1$ в післяопераційному періоді у пацієнтів з пігментними невусами залишає широке коло можливостей для вивчення ймовірного рецидивного перебігу патології та профілактики незадовільних результатів лікування.

Список літератури

1. Ayuso JM, Sadangi S, Lares M [et al.] Microfluidic model with air-walls reveals fibroblasts and keratinocytes modulate melanoma cell phenotype, migration and metabolism // Lab. Chip, 2021, Vol. 21, P. 1139–1149. doi: 10.1039/D0LC00988A
2. Behfara S, Hassanshahib G, Nazarid A, Khorramdelazad H. A brief look at the role of monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2) in the pathophysiology of psoriasis//Cytokine, 2018, Vol.110, P.226–231. doi.org/10.1016/j.cyto.2017.12.010
3. Damsky E, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship // Oncogene, 2017; 36(42): 5771 – 5792/ doi:10.1038/onc.2017.189
4. Diaz-Valdès N, Basagoti M, Dotor J [et al.] Induction of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-10 by $TGF\beta 1$ in melanoma enhances tumor infiltration and immunosuppression // Microenvironment and Immunology. 2011, Vol.73, №3, P. 812–821.

5. Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with human participation as an object of study": adopted by the 18th General Assembly of the Military Medical Academy, Helsinki, Finland, June 1964; edition from 01.10.2008 [Electronic resource] // Legislation of Ukraine. – Available: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/990_005
6. Ikonnikova E.V., Stenko A.G., Korchazkina N.B. The modern methods for the correction of non-neoplastic melanin hyperpigmentation of the skin and the integrated approach to their treatment. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya* (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation), 2017; 16 (2): 84–88. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-2-84-88>
7. Jin HJ, Lee HJ, Lim J [et al.] Senescence associated MCP-1 secretion is dependent on a decline in BMI1 in human mesenchymal stromal cells // *Antioxid. Redox. Signal*, 2015, Vol.17. doi: 10.1089/ars.2015.6359
8. Kruglov SS, Gelfond ML, Tyndyk ML, Maydin MA, Grishacheva TG, Basina RM, Gubareva EA, Plakhov EA, Kireeva GS, Panchenko AV Methodological aspects of photodynamic therapy of ehrlich solid carcinoma in BALB/C mouse strain with various tumor localization. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(6): 82–92, doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-82-92.
9. Lee WJ, Jo SY, Lee MH [et al.] The effect of MCP-1/CCR2 on the proliferation and senescence of epidermal constituent cells in solar lentigo // *Int. J. Mol. Sci*, 2016, 17, 948; doi:10.3390/ijms17060948
10. Liu S, Li N, Zhu Q [et al.] Increased serum MCP-1 levels in systemic vasculitis patients with renal involvement / S. Liu, // *J. of Interferon & Cytokine Research*, 2018, Vol. 38, №9, P. 406 – 412. doi.org/10.1089/jir.2017.0140
11. McClellan JL, Davis JM, Steiner JL [et al.]. linking tumor-associated macrophages, inflammation and intestinal tumorigenesis: role of MCP-1 / J.L. McClellan // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*, 2012, Vol. 303, G. 1087–1095. doi: 10.1152/ajpgi.00252.2012
12. McNeill MS, Paulsen J, Bonde G [et al.] Cell death of melanophores in zebrafishtrpm7 mutant embryos depends on melanin synthesis // *J. of Investigative Dermatology*/ 2007, Vol. 127, P. 2020 – 2030.
13. Nesbit M, Schaidler H, Miller T, Herlyn M, Low-level monocyte chemoattractant protein-1 stimulation of monocytes leads to tumor formation in nontumorigenic melanoma cells // *The Journal of Immunology*, 2001, 166: 6483 – 6490.
14. Noemi GS, Alicia B, Angelo G [et al.] Targeting tumor-associated macrophages and inhibition of MCP-1 reduce angiogenesis and tumor growth in a human melanoma xenograft // *J. of investigative Dermatology*, 2007, Vol.127, №8, P. 2031–2041.

Рівень $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в сироватці дітей з меланоцитарними невусами у післяопераційному періоді

Пасічник О. В., Коноплицький В. С., Коробко Ю. Є.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

На сьогодні існує досить велика кількість методів та способів видалення пігментних новоутворень шкіри. Кожен з існуючих методів радикального лікування пігментних новоутворень має свої показання і протипоказання до застосування, ранні або пізні ускладнення.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 60 дітей з меланоцитарними невусами шкіри різної локалізації, 25 хлопчиків та 35 дівчаток, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, в період з 2018 по 2020 рр. Всі пацієнти були розділені на 3 групи залежно від обраного методу видалення пігментних утворень шкіри.

Результати

Високі рівні $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в плазмі після операції переконливо свідчать про наявність вираженої запальної реакції під впливом термічного пошкоджуючого фактора на тканини шкіри.

Висновки

Тому вибір методу видалення пігментних новоутворень шкіри у пацієнтів дитячого віку повинен враховувати можливі небезпеки в післяопераційному періоді.

Ключові слова: невуси, діти, дитяча хірургія.

Level CCL2/MCP-1 in the serum of children with melanocytic nevi in the postoperative period

Pasichnyk O, Konoplitskyi V, Korobko Y.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Introduction

To date, there are quite a number of methods and ways to remove pigmented skin tumors. Each of the existing methods of radical treatment of pigmented tumors has its indications and contraindications to its use, early or late complications.

Materials and methods

The study involved 60 children with melanocyte skin nevi of different localization, 25 boys and 35 girls who were hospitalized in the pediatric surgery clinic of Vinnytsya National Memorial Medical University in the period from 2018 to 2020. All patients were divided into 3 groups depending on the chosen method of removing pigmented skin formations.

Results

High levels of CCL2/MCP-1 in plasma after surgery convincingly indicate the presence of a pronounced inflammatory reaction under the influence of thermal damaging factor on skin tissues.

Conclusions

Therefore, the choice of method of removal of pigmented skin tumors in pediatric patients should take into account the possible dangers in the postoperative period.

Keywords: *nevi, children, pediatric surgery.*

Уровень CCL_2 MCP-1 в сыворотке детей с меланоцитарными невусами в послеоперационный период

Пасечник О. В., Коноплицкий В. С., Коробко Ю. Е.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Вступление

На сегодня существует достаточно большое количество методов и способов удаления пигментных новообразований кожи. Каждый из существующих методов радикального лечения пигментных новообразований имеет свои показания и противопоказания к применению, ранние или поздние осложнения.

Материалы и методы

К исследованию привлечено 60 детей с меланоцитарными невусами кожи различной локализации, 25 мальчиков и 35 девочек, находившихся на стационарном лечении в клинике детской хирургии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, в период с 2018 по 2020 гг. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выбранного метода удаления пигментных образований кожи.

Результаты

Высокие уровни $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в плазме после операции убедительно свидетельствуют о наличии воспалительной реакции под влиянием термического повреждающего фактора на ткани кожи.

Выводы

Поэтому выбор метода удаления пигментных новообразований кожи у пациентов детского возраста должен учитывать возможные опасности в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: невусы, дети, детская хирургия.

Пасічник Олег Вадимович, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, тел. +380934603996 Zedmaxstorm7@gmail.com

Коноплицький Віктор Сергійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, тел. +380677668238 vkonoplytsky@gmail.com

Коробко Юрій Євгенійович, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, тел. +380634369982 lundqist747@gmail.com

© Сторожук Б.Г., Сізова М.П., Кузик О.В.,

Муляр Д.К., Нечипорук О.В.

УДК: 616.98:626–08–039.72:578.76

**Сторожук Б. Г., Сізова М. П., Кузик О. В., Муляр Д. К.,
Нечипорук О. В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, storozhuk0323@gmail.com)

Аналіз клінічних даних хворих, що померли від ускладнень КОВІД-пневмонії, які перебували на штучній вентиляції легень у блоці інтенсивної терапії КНП “ВМКЛ №3”

Резюме. На базі КНП “ВМКЛ №3” м. Вінниці проведено аналіз 22 померлих від КОВІД-пневмонії, які перебували на апараті ШВЛ. Майже всі пацієнти отримували на догоспітальному етапі антибіотики (цефтріаксон або азитроміцин), що було невиправдано. Після госпіталізації