
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 261 (додаток 12) від 06.03.2015 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (70)
(січень - березень)

Одеса 2016

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, О. І. Верба, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстаф'єв, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, С. А. Праник, Е. М. Псядло, В. Г. Руденко, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

К. Д. Бабов (Одеса), Ю. І. Бажора (Одеса), Х. С. Бозов (Болгарія), А. М. Войтенко (Одеса), С. А. Гуляр (Київ), В. М. Запорожан (Одеса), М. Ф. Измеров (Москва), С. Іднані (Індія), Н. К. Казимирко (Луганськ), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харьків), О. М. Кочет (Київ), Ю. І. Кундієв (Київ), Т. Л. Лебедева (Одеса), В. І. Лузін (Луганськ), В. В. Поворознюк (Київ), А. М. Пономаренко (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), В. П. Сіденко (Одеса), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 728-14-52; 42-82-63
e-mail nymba@mail.ru
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 12.01.16 р. Підписано до друку 14.01.16 Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 616.153:577.152:616.361:612.31

А. П. Левицкий

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И АНТИДИСБИОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)
65026, г. Одесса, ул. Ришельевская, 11. E-mail: flavan@mail.ru*

Summary. Levitsky A. P. **DYSBIOTIC FACETS OF PATHOGENESIS AND ANTIDYSBIOTIC PROPHYLAXIS OF OCCUPATIONAL DISEASES.** The author's theory based on the results of own experimental studies and literature data analysis are presented in the article. The pathogenesis of occupational diseases is regarded as a dysbiotic process. On this basis, antidysbiotic prophylaxis of occupational diseases is offered.

Key words: occupational diseases, dysbiosis, food, anti-dysbiotic preparations, prebiotics and liver.

Реферат. Левицкий А. П. **ДИСБИОТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И АНТИДИСБИОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.** В статье представлена научная концепция автора, основанная на результатах собственных экспериментальных исследований и данных литературы, рассматривающая патогенез профессиональных заболеваний как дисбиотический процесс. На этой основе предложена антидисбиотическая профилактика профессиональных заболеваний.

Ключевые слова: профессиональные болезни, дисбиоз, питание, антидисбиотические средства, пребиотики, печень.

Реферат. Левицкий А. П. **ДИСБИОТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗА І АНТИДИСБИОТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.** У статті представлена наукова концепція автора, основана на результатах власних експериментальних досліджень та даних літератури, яка розглядає патогенез професійних захворювань як дисбіотичний процес. На цій підставі запропонована антидисбіотична профілактика професійних захворювань.

Ключові слова: професійні хвороби, дисбіоз, харчування, антидисбіотичні засоби, пребіотики, печінка.

В процессе производственной деятельности человек сталкивается с большим числом вредных воздействий, среди которых можно выделить различные интоксикации, разнообразные физические факторы, выходящие за рамки оптимальных величин (температура, давление, вибрация, шум, радиация и др.), нарушения питания (неправильный режим, несбалансированный состав пищи), стрессы. Все эти афизиологические производственные факторы, по сути, являются патогенами, воздействующими на чувствительные (реактивные) системы организма: нервную, эндокринную, иммунную, антиоксидантную, метаболическую, микробную и др. [1-3].

Особое место среди перечисленных реактивных систем организма занимает микробная, представленная несколькими сотнями видов микробов (главным образом, бактерий), обитающих в макроорганизме [4-6]. Последние формируют физиологическую микробную систему [7], называемую иногда «микробным органом» [8].

Постоянное присутствие микробов в человеческом организме делает из человека химеру, состоящую из соматических клеток (10^{13}) и микроорганизмов (10^{14} - 10^{15}). Численность всех микробов, обитающих в организме человека, в 10-100 раз превышает численность абсолютно всех соматических клеток, а по своей общей массе эндогенная микробиота в 1,5 раза превышает массу самого большого органа – печени (рис. 1).

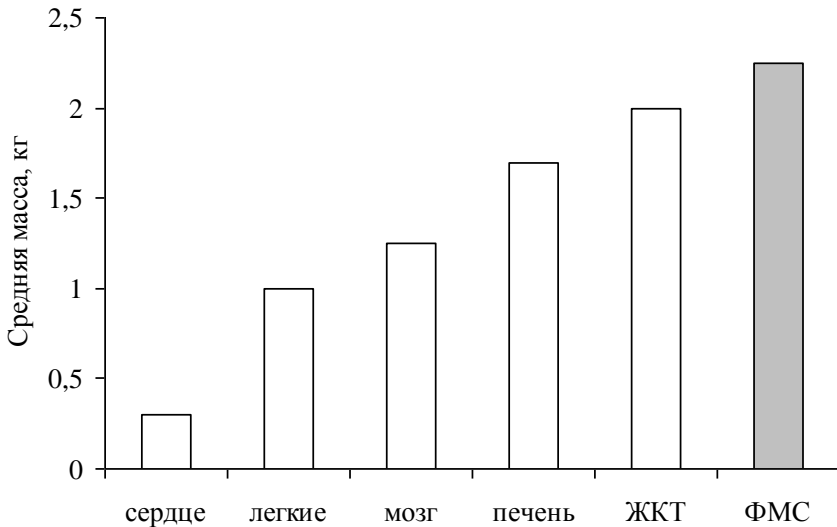


Рис. 1 Средняя масса ряда органов и физиологической микробной системы (ФМС) человека

По своей биологической сущности, а точнее, по характеру взаимодействия с макроорганизмом, эндогенные бактерии можно разделить на 2 основные группы:

- 1) пробиотические, безвредные и даже полезные для организма человека;
- 2) условно патогенные, способные, в случае их повышенного содержания, оказывать патогенное воздействие на макроорганизм.

В совокупности, эти две группы составляют 99 % всех бактерий у здорового человека, причем со значительным преобладанием (до 96-97 %) первой группы [7].

К первой группе эндогенных бактерий относятся бифидумбактерии, лактобациллы, пропионибактерии, некоторые виды стрептококков и некоторые другие виды, характеризующиеся тем, что не выделяют токсичные для макроорганизма вещества.

Кроме того, пробиотические бактерии, занимая поверхность соматических клеток, обеспечивают недоступность к ним условно патогенных и патогенных микробов и тем самым создают колонизационную резистентность клеток и тканей макроорганизма.

Пробиотические бактерии вырабатывают ряд ферментов, витаминов, незаменимых аминокислот и жирных кислот, а также ряд гормональных и нервноактивных веществ. Среди вырабатываемых пробиотическими бактериями веществ особое место занимают секретлируемые вещества с антимикробной активностью – бактериоцины [9].

Условно патогенные бактерии (грам-отрицательные палочки и кокки, грамположительные кокки), образующие токсины, всегда находятся в малых количествах (менее 3-4 % общей численности), оказывают раздражающее (стимулирующее) действие на иммунные системы макроорганизма, способствуя их развитию и поддерживая на должном уровне их функциональную активность [10].

Среди микробных токсинов особое место занимает кишечный эндотоксин,

представляющий собой липополисахарид (ЛПС) [11]. Он вырабатывается грам-отрицательными бактериями, накапливается в их мембране и после ее разрушения поступает в окружающую среду. ЛПС очень легко проникает через гисто-гематические барьеры и попадая в кровь, вызывает состояние системной эндотоксинемии [12]. ЛПС обладает широким спектром патогенного воздействия на клетки, ткани, органы, вызывая развитие воспаления и дистрофии [13].

Увеличение продукции ЛПС может происходить при нарушении физиологического баланса между пробиотическими и условно патогенными бактериями в пользу последних. Это состояние получило название дисбактериоз, однако, с учетом того, что при этом происходит и повышение образования ЛПС, приводящее к развитию эндотоксинемии и системного воспаления, то правильнее это состояние называть дисбиоз [10].

Дисбиоз вызывают все перечисленные выше вредные производственные факторы как прямо воздействуя на микробную систему, так и опосредованно через отрицательное влияние на нервную, эндокринную и иммунную системы [14, 15].

Развитие дисбиоза возникает не только при введении патогена, но и при нарушении питания: дефиците или избытке питательных веществ. Так, избыток сахара или жира вызывает развитие дисбиоза не только в десне, но и в слизистой кишечника [16] (рис. 2).

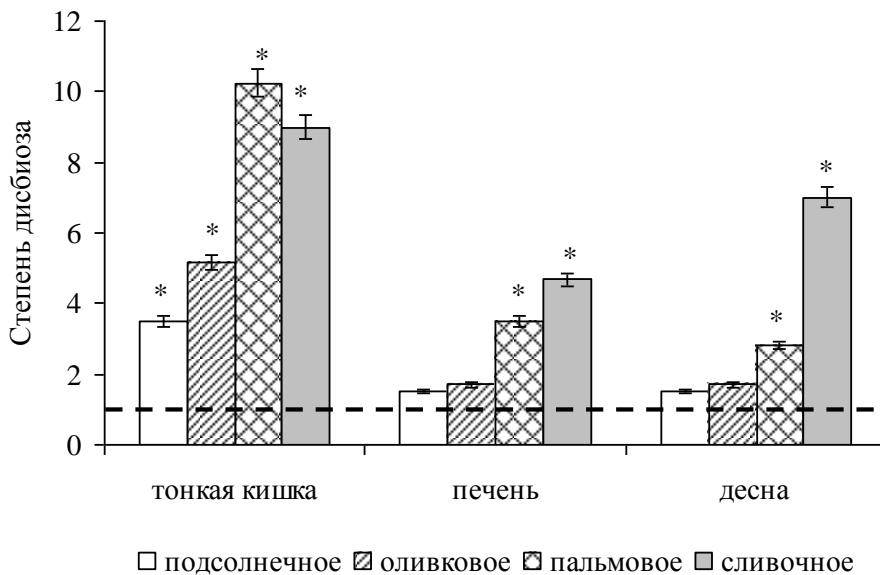


Рис. 2 Влияние ВЖР на степень дисбиоза в тканях крыс

На рис. 3 показана последовательность процессов, приводящих к развитию патологических процессов в организме под влиянием вредных производственных факторов.

Важнейшим промежуточным звеном в этой цепи событий является снижение уровня неспецифического иммунитета и нарушение антимикробной функции печени [17, 18]. Именно эти два обстоятельства приводят не только к системной эндотоксинемии, но и к системной бактериемии со всеми вытекающими из этого патологическими следствиями в виде неинфекционных болезней (атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гепатостеатоз, метаболический синдром и др.) [12, 14].

На основе дисбиотической концепции развития профессиональных и других неинфекционных заболеваний была предложена их антидисбиотическая профилактика [19].



Рис. 3. Последовательность процессов, приводящих к развитию патологических процессов в организме

Классификация антидисбиотических средств (АДС), уже разработанных либо находящихся в стадии разработки, представлена табл. 1.

Таблица 1

Классификация антидисбиотических средств (АДС)

№№ Пп	АДС
1	Алиментарные АДС
1.1	Пребиотики
1.2	Витамины
1.3	Минеральные вещества
2	Селективные стимуляторы роста пробиотических бактерий
3	Иммуностимуляторы
4	Селективные антибиотики для условно патогенных бактерий
5	Антагонисты микробных токсинов
6	Пробиотики (симбиотики, синбиотики)

Из известных АДС наибольшее признание получили пробиотики (препараты пробиотических бактерий), пребиотики (вещества, стимулирующие рост пробиотических бактерий), сочетание про- и пребиотиков (синбиотики), а также иммуномодуляторы [17] (табл. 2).

Таблица 2

Классификация пребиотиков по происхождению

№№	Пребиотики
1	Пребиотики растительного происхождения
	Фруктоолигосахариды (инулин)
	β -гликаны
	α -галактозиды сахарозы (ЭКСО, ГАЛСО)
	Фитолизосим
2	Витамины (В ₃ , В ₆ , ПАМБК, инозитол)
	Пребиотики животного происхождения
	Лакто-N-тетраоза (из грудного) молока
	Гликопептиды молока
	Лактоферрины
3	Пептиды
	Лизоцим
	Ингибиторы протеаз
	Пребиотики синтетического происхождения
	Лактулоза
	Модифицированные крахмалы

Таблица 3

Таблетированные препараты антидисбиотических средств, разработанные в ГУ «ИС НАМНУ»

Наименование препарата	Состав
Биотрит С	Биофлавоноиды из проростков пшеницы, витамин С
Биотрит-Дента	Биофлавоноиды из проростков пшеницы, витамин С, цитрат кальция, лецитин, фтористый натрий, декаметоксин
Биотрит-Плюс	Биофлавоноиды из проростков пшеницы, витамин С, фолиевая кислота, β -каротин, α -токоферол, окись магния, цитрат кальция
Лецитин	Лецитин подсолнечный
Лецитин 2	Лецитин подсолнечный, цитрат кальция
Лецитин D ₃	Лецитин подсолнечный, цитрат кальция, витамин D ₃
Виталонг	Лецитин, β -каротин, α -токоферол, витамин С
Инулин	Полифруктозид (инулин) из цикория
КальЦикор	Экстракт из корней цикория, цитрат кальция
ЭКСО	α -галактозиды и изофлавоны сои
Остеовит	Изофлавоны сои, цитрат кальция, витамин С, сульфат цинка, витамин D ₃
Квертулин	Кверцетин, инулин, цитрат кальция

Институт стоматологии НАМН совместно с НПА «Одесская биотехнология» и ООО «Биохимтех» разработал ряд таблетированных (табл. 3) и жиросодержащих средств (табл. 4), обладающих антидисбиотическим и гепатопротекторным действием и получивших разрешение Минздрава Украины на применение с профилактической целью.

Жировые продукты, повышающие антимикробную функцию печени, разработанные НПА
«Одесская биотехнология»

Наименование	Состав
1. Катомас (заменитель облепихового масла)	Раствор β -каротина и α -токоферола в пресловом соевом масле
2. Липосан (витамин F)	Смесь масел и жиров, содержащая все незаменимые жирные кислоты ($C_{18:2}$, $C_{18:3}$, $C_{20:4}$, $C_{20:5}$, $C_{22:6}$)
3. Диетическое подсолнечное масло «Оливка»	Содержит более 75 % олеиновой кислоты – аналог оливкового масла

Литература:

1. Кундиев Ю. Г. Химическая опасность в Украине и меры по ее предупреждению / Ю. Г. Кундиев, И. М. Трахтенберг // Журнал АМН України. – 2004. – т. 10, № 2. – С. 259-267.
2. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патогенетические факторы (патогены) как причина воспаления / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3-11.
3. Ехнева Т. Л. Динамика заболеваемости и смертности населения Украины старше трудоспособного возраста за 10-летний период (1996-2005 г.г.) / Т. Л. Ехнева, В. Н. Веселова, В. М. Коринская // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – т. 15, № 3. – С. 247-262.
4. Популяционно-генетические аспекты микробиологического фенотипа кишечника здорового человека / А. А. Воробьев, Ю. В. Несвижский, Е. В. Буданова [и др.] // ЖМЭИ. – 1995. – № 4. – С. 30-35.
5. Возрастные аспекты микрофлоры пищеварительного канала и иммунной системы кишечника / К. Алибек, Т. Гречаная, Л. Гречаный [и др.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – т. 54, № 3. – С. 105-126.
6. Николаева И. В. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста / И. В. Николаева, В. А. Анохин, И. А. Айнутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – т. 54, № 2. – С. 30-33.
7. Микробиом человека и современные методы его оздоровления (обзор литературы) / Д. С. Янковский, В. П. Ширококов, А. П. Волосовец [и др.] // Журнал НАМН України. – 2013. – т. 19, № 4. – С. 411-420.
8. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. – 2006. – v. 7, № 7. – P. 688-693.
9. Блинкова Л. П. Бактериоцины: критерии, классификация, свойства, методы выявления / Л. П. Блинкова // ЖМЭИ. – 2003. – № 3. – С. 109-119.
10. Циммерман Я. С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста» / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – № 4. – С. 14-22.
11. Wang X. Endotoxins: structure, function and recognition / X. Wang, P. Quinn // Seria: Subcellular Biochemistry. – v. 53. – Springer, 2010. – 415 p.
12. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – т. 29, № 4. – С. 98-109.
13. Соловьева Т. Ф. Биологические свойства эндотоксинов грамотрицательных бактерий / Т. Ф. Соловьева, Ю. С. Оводов // Успехи современной биологии. – 1980. – т. 90, № 1. – С. 62-79.
14. Микрофлора организма больных при системных заболеваниях соединительной ткани / В. А. Романов, Н. П. Шилкина, М. Ю. Гульнева [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. – № 4. – С. 10-14.
15. Левицкий А. П. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 197 с.

16. Величко В. И. Развитие дисбиоза в тканях крыс, получавших высокожировой рацион / В. И. Величко, В. В. Ткачук, А. П. Левицкий // J. Health Sciences. – 2014. – v. 4, № 12. – P. 84-92.
17. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.
18. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
19. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4 (89). – С. 89-92.

References:

1. Kundiev Yu. G., Trakhtenberg I. M. Chemical Hazards in the Ukraine and their prevention. Zhurnal AMN Ukraïni. 2004; 10(2): 259-267.
2. Titov V. N. Exogenous and endogenous pathological factors (pathogens) as the inflammation cause. Clinical Laboratory Diagnostics. – 2004. – № 5. – P. 3-11.
3. Ekhneva T. L., Veselova V. N., Korinskaya V. M. Dynamics of morbidity and mortality of the Ukrainian adults elder than the working-age population for the 10-years period (1996-2005 years). Problemy stareniya i dolgoletiya. 2006; 15(3): 247-262.
4. Vorob'ev A. A., Nesvizhskiy Yu. V., Budanova E. V. [et al.]. Population-genetic aspects of microbial intestinal phenotype of a healthy person. ZhMEI. 1995; 4: 30-35.
5. Alibek K., Grechanaya T., Grechany L. [et al.]. Age aspects of the digestive tract microflora and the intestine immune system. Fiziologichniy zhurnal. 2008; 54(3): 105-126.
6. Nikolaeva I. V., Anokhin V. A., Aynutdinova I. A. The intestinal microflora in healthy infants. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2009; 54(2): 30-33.
7. Yankovskiy D. S., Shyrobokov V. P., Volosovets A. P. [et al.]. The human microbiome and modern methods of rehabilitation (literature review). Zhurnal NAMN Ukraïni. 2013; 19(4): 411-420.
8. O'Hara A. M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006; 7(7): 688-693.
9. Blinkova L. P. Bacteriocines: criteria, classification, peculiarities, the methods of detection. JMEI. 2003; 3: 109-113.
10. Tsimmerman Ya. S. Dysbiosis (dysbacteriosis) of intestine and/or syndrome of excess bacterial growth. Klinicheskaya meditsina. 2005; 4: 14-22.
11. Wang X., Quinn P. Endotoxins: structure, function and recognition. Seria: Subcellular Biochemistry. Springer, 2010; 53: 415.
12. Yakovlev M. Yu. The elements of endotoxin theory of human physiology and pathology. Fiziologiya cheloveka. 2003; 29(4): 98-109.
13. Solovyova T. F., Ovodov Yu. S. Biological properties of endotoxins of gram-negative bacteria. Uspekhi sovremennoy biologii. 1980; 90 (1): 62-79.
14. Romanov V. A., Shulkina N. P., Gulneva M. Yu. [et al.]. Microflora of patient's organism at system diseases of conjunctive tissue. Vestnik RAMN. 2008; 4: 10-14.
15. Levitsky A. P., Tsiselskiy Yu. V. Disbioz, diabeticheskaya retinopatiya i prebiotiki [Dysbiosis, diabetic retinopathy and prebiotics]. Odessa, KP OGT, 2012:197.
16. Velichko V. I, Tkachuk V. V., Levitsky A. P. Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food. Journal of Health Sciences. 2014; 4(12): 84-92.
17. Levitsky A. P., Volyanskiy Yu. L., Skidan K. V. Prebiotiki I problema disbacterioza [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008: 100.
18. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.
19. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. Visnyk stomatologii. 2014; 4: 89-92.

Работа поступила в редакцию 12 января 2016 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

ПРОГНОЗУВАННЯ ОЧІКУВАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ОБРАНОЇ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ

Одеський національний медичний університет

Summary. Ignatiev A. M., Turchin N. I., Prutiyan T. L., Shanygin A. V. **PREDICTION EXPECTED TREATMENT STRUCTAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM DEPENDING ON THE CHOSEN METHOD OF TREATMENT.** – Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: profpat@ukr.net. To predict treatment outcomes structural and functional changes of bone and muscular system depending on the selected treatment methods were examined 250 patients aged 19 to 89 years with verified diagnosis of osteopenia and osteoporosis. Depending on the methods of treatment, patients were divided into three groups: the main clinical group A (n = 81) - included kinesitherapy use in combination with the standard pharmacological treatment scheme; main clinical group B (n = 109) - the use kinezo- and dance therapy in combination with standard medical treatment scheme; clinical control group (n = 60) - the use of standard drug therapy. The dynamics parameters and clinical course assessment of the effectiveness of the therapy was determined at baseline, after 6 and 12 months. The results were subject to mathematical modeling and the creation of a mathematical model that allows to predict the value neyrospinalnoho index (NSF Index), through the performance of ultrasonic bone densitometry, without the use of equipment "Insight TM". The proposed regression models enable to predict the values of NSF Index after 6 and 12 months. treatment.

Key words: osteoporosis, osteopenia, mathematical prediction neyrospinalnyy index.

Реферат. Ігнат'єв А. М., Турчин Н. І., Прутіян Т. Л., Шаныгін А. В. **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОЖИДАЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБРАННОЙ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ.** Для прогнозирования ожидаемых результатов лечения структурно-функциональных изменений костно-мышечной системы в зависимости от выбранной методики лечения было обследовано 250 пациентов в возрасте от 19 до 89 лет с верифицированным диагнозом остеопения и остеопороз. В зависимости от методики лечения, пациенты были разделены на три группы: основная клиническая группа А (n = 81) - включала применение кинезотерапии в комплексе со стандартной схемой медикаментозного лечения; основная клиническая группа Б (n = 109) - применение кинезо- и ДЭНС-терапии в комплексе со стандартной схемой медикаментозного лечения; контрольная клиническая группа (n = 60) - применение стандартной медикаментозной терапии. Динамику параметров клинического течения и оценку эффективности проводимой терапии определяли до начала лечения, через 6 и 12 мес. Полученные результаты подлежали математическому моделированию и созданию математической модели, которая позволяет прогнозировать значение нейроспинального индекса (NSF Index), через показатели ультразвуковой денситометрии костной ткани, без использования оборудования "Insight TM". Предложенные регрессионные модели дают возможность прогнозировать значения показателей NSF Index через 6 и 12 мес. лечения.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, математическое прогнозирование, нейроспинальный индекс.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Турчин М. І., Прутян Т. Л., Шанигін А. В..
ПРОГНОЗУВАННЯ ОЧІКУВАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ОБРАНОЇ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ. Для прогнозування очікуваних результатів лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи залежно від обраної методики лікування було обстежено 250 пацієнтів віком від 19 до 89 років з верифікованим діагнозом остеопенія та остеопороз. В залежності від методики лікування, пацієнти були поділені на три групи: основна клінічна група А (n=81) - включала застосування кінезотерапії в комплексі зі стандартною схемою медикаментозного лікування; основна клінічна група Б (n=109) - застосування кінезо- та ДЕНС-терапії в комплексі зі стандартною схемою медикаментозного лікування; контрольна клінічна група (n=60) - застосування стандартної медикаментозної терапії. Динаміку параметрів клінічного перебігу й оцінку ефективності проведеної терапії визначали до початку лікування, через 6 та 12 міс. Одержані результати підлягали математичному моделюванню та створенню математичної моделі, яка дозволяє прогнозувати значення нейроспінального індексу (NSF Index), через показники ультразвукової денситометрії кісткової тканини, без використання обладнання "Insight TM". Запропоновані регресійні моделі дають можливість прогнозувати значення показників NSF Index через 6 та 12 міс. лікування.

Ключові слова: остеопороз, остеопенія, математичне прогнозування, нейроспінальний індекс.

Актуальність. Проблема остеопорозу, до цього часу, залишається однією з найбільш суперечливих проблем медицини. За даними ВООЗ, зареєстровано 210 млн хворих на ОП. Такі показники зумовлені значним постарінням населення - 13,2 (25,6 %) млн людей після 55 років, складною екологічною ситуацією, незбалансованим харчуванням, наявністю супровідної патології, несвоєчасною діагностикою, лікуванням та іншими факторами [3,4]. Розповсюдження остеопорозу серед осіб працездатного віку, призводить до розвитку різних видів працездатності, інвалідності та смертності, тим самим завдає значних соціально-економічних збитків країні. Тому розробка нових, безпечних, інформативних, доступних та низько вартісних методів і способів діагностики та лікування, які дали б змогу контролювати стан пацієнтів та ефективність призначеного лікування, робить дану проблему ще більш актуальнішою.

Мета роботи: створення та опрацювання математичної моделі прогнозування очікуваних результатів лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи залежно від обраної методики лікування.

Матеріали та методи. У роботі вивчено та проаналізовано результати обстеження та лікування 250 пацієнтів віком від 19 до 89 років з верифікованим діагнозом остеопенія та остеопороз.

Для досягнення мети дослідження відбір пацієнтів для дослідження здійснювався методом суцільної вибірки, а порівняння одержаних даних проводилося між трьома групами:

Основна клінічна група А - (n=81) - включала застосування кінезотерапії в комплексі зі стандартною схемою медикаментозного лікування.

Основна клінічна група Б - (n=109) - із застосуванням кінезо- та ДЕНС-терапії в комплексі зі стандартною схемою медикаментозного лікування.

Контрольна клінічна група (n=60) - застосування стандартної медикаментозної терапії.

Дослідження проводилось за допомогою ультразвукового денситометра AOS 100NW Aloka, для визначення МЩКТ і оцінки таких показників: SOS, TI (Transmission index), OSI (Osteo Sono-assesment Index), Z score of OSI (різниця між фактичним показником МЩКТ обстежуваного пацієнта і середньотеоретичною нормою для того ж віку, виражена як частина стандартного відхилення), зведений Z score of OSI, T score of OSI (різниця між показниками мінеральної кісткової маси і МЩКТ у обстежуваного і середньотеоретичним піком цих показників у віці 20 років), зведений T score of OSI та комплексу для реєстрації та

обробки біосигналів “Insight TM” для визначення NSF Index, що є зведеним показником і складається з таких інтегральних показників: визначення Algometry - больової чутливості, ROM (інклінометрія) - гнучкості хребта, EMG - поверхневої електроміографії, Термографії, PWP — варіабельності серцевого ритму.

Результати і їх обговорення. Для побудови математичних моделей, з урахуванням результатів кореляційного аналізу, було обрано вік, індекс маси (IM), SOS, Z score of OSI, T score of OSI, ступінь компресії та індекс травматологічного ризику (ITP) і NSF Index, причому основна увага приділялася залежності значень показників NSF Index від інших показників. Динаміку параметрів клінічного перебігу й оцінку ефективності проведеної терапії визначали до початку лікування, через 6 та 12 міс. Одержані результати лікування в усіх досліджуваних групах підлягали подальшому аналізу і математичному моделюванню, яке дозволило оцінити NSF Index у всіх періодах, а також дало можливість якісно спрогнозувати значення NSF Index з якнайменшою кількістю факторів, одержаних не на апараті “Insight TM”.

У табл. 1 представлено найкращі моделі, за допомогою яких можна оцінити значення NSF Index.

Як видно з табл. 1, усі п'ять моделей мають високий R^2 , тому вони можуть бути прийняті для подальшого застосування. Значення коефіцієнтів $\alpha_0, \dots, \alpha_6$ вказують на впливовість відповідного фактора. Так, наприклад, у моделі 1 найменшим є коефіцієнт α_1 — вплив віку - 0,0546, отже, можна побудувати модель, в якій вік не враховуватиметься як фактор впливу ($R^2 = 0,65$; $\alpha_0 = 78,868$; індекс маси тіла склав -0,24; Z score of OSI - 1,132; T score of OSI - 4,468; CTx - -2,369; ITP - 2,238). Модель 2, значення R^2 суттєво не змінилося, тому модель можна використовувати ($R^2 = 0,64$; $\alpha_0 = 80,425$; індекс маси тіла склав — -0,202; Z score of OSI - 1,636; T score of OSI - 4,111; CTx — -2,309; ITP - 2,277). Модель 3 - логічно було видалено зі списку факторів впливу індекс маси ($R^2 = 0,63$; $\alpha_0 = 75,27$; Z score of OSI - 1,408; T score of OSI - 4,339; CTx — -2,274; ITP - 2,319).

Таблиця 1

Моделі оцінки значення NSF Index за даними первинного обстеження

Модель	R^2	Фактори впливу, коефіцієнти						
		α_0	Вік, α_1	Індекс маси, α_2	Z score of OSI, α_3	T score of OSI, α_4	CTx, α_5	ITP, α_6
1	0,65	78,868	0,0546	-0,24	1,132	4,468	-2,369	2,238
2	0,64	80,425	—	-0,202	1,636	4,111	-2,309	2,277
3	0,63	75,27	—	—	1,408	4,339	-2,274	2,319
4	0,62	75,36	—	—	—	5,467	-2,042	2,303
5	0,58	79,19	—	—	—	4,893	—	—

У моделі 4 два вищевказані фактори мають однакову вагу, тому для спрощення моделі можна видаляти їх лише разом, а не поодино ($R^2 = 0,64$; $\alpha_0 = 75,36$; T score of OSI - 5,467; CTx — -2,042; ITP - 2,303). Таким чином, одержимо модель 5, для якої R^2 зменшився на 0,04, але все ще є достатнім ($R^2 = 0,58$; $\alpha_0 = 79,19$; T score of OSI - 4,893). Отже, ми обґрунтовано мінімізували кількість факторів впливу на показник, що моделюється.

Для моделі 5 було визначено таку формулу розрахунку значення NSF Index (для моделей 1–4 формули можна записати аналогічно):

$$\text{NSF Index} = 79,19 + 4,893 \cdot T_{\text{score of OSI}}$$

для якої $R^2=0,58$.

Значення таких важливих показників, як NSF Index, SOS, T score of OSI, через 6 і 12 міс. лікування різними методами можна спрогнозувати за допомогою регресійних моделей часових рядів (табл. 2 - 4).

Таблиця 2

Моделі розрахунків очікуваних значень NSF Index лікування різними методами*

Медикаментозне лікування	$4,5875 \cdot x + NSF_1 - 4,5875; R^2=0,9805$
Медикаментозне лікування + кінезотерапія	$6,7899 \cdot x + NSF_1 - 6,7899; R^2=0,9999$
Медикаментозне лікування + кінезотерапія + ДЕНС	$6,745 \cdot x + NSF_1 - 6,745; R^2=1$

Таблиця 3

Моделі розрахунків очікуваних значень SOS лікування різними методами*

Медикаментозне лікування	$5,3667 \cdot x + SOS_1 - 5,3667; R^2=0,9999$
Медикаментозне лікування + кінезотерапія	$7,3025 \cdot x + SOS_1 - 7,3025; R^2=0,9931$
Медикаментозне лікування + кінезотерапія + ДЕНС	$9,4954 \cdot x + SOS_1 - 9,4954; R^2=1$

Таблиця 4

Моделі розрахунків очікуваних значень T score of OSI лікування різними методами*

Медикаментозне лікування	$0,9951x - T \text{ score of } OSI_1 - 0,995; R^2=0,9862$
Медикаментозне лікування + кінезотерапія	$1,228 \cdot x - T \text{ score of } OSI_1 - 1,228; R^2=0,9954$
Медикаментозне лікування + кінезотерапія + ДЕНС	$1,3693x - T \text{ score of } OSI_1 - 1,3693; R^2=0,9974$

Примітка. * — для прогнозу через 6 міс. необхідно підставити значення $x=2$, для прогнозу через 12 міс. — $x=3$; NSF_1 , SOS_1 , T_OSI_1 — значення відповідних показників при первинному обстеженні.

Висновки

Таким чином, при проведенні дослідження вивчені найбільш інформативні показники (SOS, зведений Z score of OSI, зведений T score of OSI, NSF Index), які стали об'єктом математичного моделювання та подальшої оцінки функціонального стану кістково-м'язової системи для ранньої діагностики та моніторингу лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової тканини.

Створена математична модель, дозволяє прогнозувати значення NSFIndex через значення показників ультразвукової денситометрії, без використання обладнання "InsightTM":

$$NSF \text{ Index} = 79,19 + 4,893 \cdot T \text{ score of } OSI.$$

За допомогою запропонованих регресійних моделей є можливість прогнозувати значення показників NSF Index, SOS та T score of OSI через 6 та 12 місяців лікування.

Література

1. Комплекс для регистрации и обработки биосигналов в вертебрологии INSiGHT : руководство по использованию программного обеспечения и инструкция пользователя. — Норт-Беллерика, 2006. — 203 с.
2. Корж Н. А., Дедух Н. В. Профилактика остеопороза и остеопоротических переломов // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2010. — N 3. — С. 124 -132
3. Коцепалова Э. Ю. Скрининг и профилактика остеопороза // Терапевт. — 2009. — №12. — С. 15 -17
4. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз [2-е изд.]. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009. — 272 с.

5. Остеопороз в практике врача-интерниста / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева, Т. В. Орлик [и др.]. — К., 2014. — 198 с.
6. Поворознюк В. В. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини : метод. рекомендації / В. В. Поворознюк, Н. В. Григор'єва, Вас. В. Поворознюк., Ф. В. Климовицький — К., 2014. — 27 с.
7. Сміян С. І. Місце денситометрії в діагностиці остеопорозу / С. І. Сміян // Ліки України. — 2008. — № 4. — С. 151—154.
8. Alibasic J., Ramic E., Batic Mujanovic O. et al. Assessment of osteoporosis in family medicine obtained by ultrasound densitometry // Acta Inform Med. — 2013. — 21 (4). — P. 274 — 276.
9. Clinician's Guide To Prevention And Treatment Of Osteoporosis. — 2014. — [Электронный ресурс] // <http://nof.org/files/nof/public/content/files/2610/upload/895.pdf>
10. Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. Treatment failure in s // Osteoporos. International. — 2012. — 23 (12). P. 2769-2774/
11. Bittar C.K. Utility of quantitative ultrasound of calcaneus in diagnosing osteoporosis in spinal cord injury patients / Bittar C.K., Cliquet A. Jr., Dos Santos Floter. // Am J. Phys. Med. Rehabil. — 2011. — 90 (6). — P. 477-481.

References:

1. Complex for registration and processing of the biosignals in vertebratology INSIGHT: Guideline for the use of software and user's instructions. — Nort-balerika, 2006. — 203 p. (Rus.).
2. Korzh N.A. et al. Prophylaxis of osteoporosis and osteoporotic fractures // Orthopedics, traumatology and prosthesis. — 2010. — N 3. — P. 124 – 132 (Rus.).
3. Kotsepalova E. Yu. Screening and prophylaxis of osteoporosis // Thearapeeuitist. — 2009. — N 12. — С. 15-17 (Rus.).
4. Lesniak O. M., Benevolenskaya L. I. Osteoporosis [2nd Ed.]. — Moscow: GEOTAR-Media, 2009. — 272 p. (Rus.).
5. Ossteoporosis in the practice of internist / V. V. Povoroznyuck et al. — Kiev, 2014. — 198 p. (Rus.).
6. Povoroznyuck V. V. Ultrasonoric densitometria in the estimation of structural and functional state of bone tissue: methodical guideline. — Kiev., 2014. — 27 p. (Ukr.).
7. Ssmiyan S. I. Position of densitometria in diagnosis of osteoporosis // Grugs of Ukraine. — 2008. — № 4. — P. 151—154 (Ukr.).
8. Alibasic J., Ramic E., Batic Mujanovic O. et al. Assessment of osteoporosis in family medicine obtained by ultrasound densitometry // Acta Inform Med. — 2013. — 21 (4). — P. 274 — 276.
9. Clinician's Guide To Prevention And Treatment Of Osteoporosis. — 2014. — [Электронный ресурс] // <http://nof.org/files/nof/public/content/files/2610/upload/895.pdf>
10. Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. Treatment failure in s // Osteoporos. International. — 2012. — 23 (12). P. 2769-2774/
11. Bittar C.K. Utility of quantitative ultrasound of calcaneus in diagnosing osteoporosis in spinal cord injury patients / Bittar C.K., Cliquet A. Jr., Dos Santos Floter. // Am J. Phys. Med. Rehabil. — 2011. — 90 (6). — P. 477-481.

Работа поступила в редакцию 05.01.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Е. П. Белобров

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ СПЕЦИАЛЬНОЙ АПТЕЧКИ И ЕЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОСФИНОМ НА БОРТУ СУДНА

Научно-практический Центр «Медицинская безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов»;

ГП «УкрНИИ медицина транспорта» МЗ Украины, Одесса
[medtrans2 @ rambler.ru](mailto:medtrans2@rambler.ru)

Summary. Belobrov Ye. P. **EFFICACY OF USE OF INTERNATIONAL SPECIAL CHEST AND ITS NATIONAL VARIANT AT POISONING WITH PHOSPHINE AT BOARD SHIP.** - *Scientific and Practical Center "Medical Safety of Maritime fumigation and transport of dangerous goods technology"; State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine," Health Ministry of Ukraine, Odessa.* Specific examples of practices considered action to provide assistance to the crew domeditsinskoj phosphine poisoning when one of the crew members is a sequence of actions and how to use the medicines of special chest.

Key words: phosphine poisoning on board ships, emergency radio medical advice, special chest, pre-medical aid, effectiveness, recommendations for safety.

Реферат. Белобров Е. П. **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ СПЕЦИАЛЬНОЙ АПТЕЧКИ И ЕЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОСФИНОМ НА БОРТУ СУДНА.** *Научно-практический Центр «Медицинская безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов» ГП «УкрНИИ медицина транспорта» МЗ Украины, Одесса.* На конкретных примерах из практики рассматриваются действия по оказанию домедицинской помощи при отравлении фосфином одного из членов экипажа, приводится последовательность действий и порядок использования лекарственных средств из специальной аптечки.

Ключевые слова: отравление фосфином на судах, экстренная радио медицинская консультация, специальная аптечка, домедицинская помощь, эффективность, рекомендации по спасению.

Реферат. Белобров Є. П. **ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРИСТУВАННЯ УКРАЇНСЬКОГО ВАРІАНТУ МІЖНАРОДНОЇ СПЕЦІАЛЬНОЇ АПТЕЧКИ ПРИ ОТРУЄННІ ФОСФІНОМ НА БОРТУ СУДНА** *Науково-практичний Центр "Медична безпека технологій морської фумігації та перевезення небезпечних вантажів" ДП "УкрНДІ медицини транспорту" МОЗ України, Одеса.*

На конкретних прикладах з практики розглядаються дії з надання домедичної допомоги при отруєнні фосфином одного з членів екіпажу, наводиться послідовність дій і порядок використання лікарських засобів зі спеціальної аптечки.

Ключові слова: отруєння фосфіном на судах, екстрена радіо медична консультація, спеціальна аптечка, домедична допомога, ефективність, рекомендації з ратування.

Актуальность. Грузопоток украинских экспортных зерновых и сельскохозяйственных подкарантинных грузов в 2015 году достиг 34,8 млн тонн. К перевозкам привлекаются крупнотоннажные (170 –200 тыс.тонн), типа «суперкейпсайзк» с большой осадкой суда, способные производить грузовые операции только в условиях открытых рейдов, далеко отстоящих от портов. Это создало проблему охраны жизни на море, во-первых, работников фумигационных морских отрядов, во-вторых, членов экипажей судов-зерновозов. Имеет место увеличение количества применяемых десятками тысяч килограммов и перевозимых на рейд ядовитых, на основе фосфина, фумигантов (4.3, 6.1 классов опасности по IMSDG Code-2006), а также образование большого количества необученных, без допуска работы на судах «нелегальных фумотрядов- скороспелок». Кроме того, возник новый вид деятельности фумигаторов, а именно, рейдовая перевозка ядохимикатов и опасных отходов их тары на судах портофлота. Все выше изложенное всегда связано с опасностью острых отравлений фосфином, нередко со смертельным исходом.[1].

Принятый в последнее время ряд правительственных документов, в частности, Закон Украины «О лицензировании определенных видов хозяйственной деятельности» от 02.03.2015 г. № 222 – VIII и отмена лицензирования на деятельность частных компаний по фумигации грузов в специфических условиях на судах и в портах подвергают риску возникновения аварийных ситуаций большой контингент работников [2] .

Практика расследований аварийных морских происшествий в портах Ялта, Бердянск, Таганрог, Южный, Ильичевск и связанных с этим массовых отравлений фосфином со смертельным исходом членов экипажей морских судов и работников фумотрядов, занятых подготовкой зерновых грузов к перевозке в среде таких фумигантов, как фосфористый водород и перевозкой опасных фумигированных грузов, а также изучение и анализ данных «Чек-листов» и фумигационных документов, передаваемых в службу капитана порта, выявили ряд противозаконных действий и пагубную практику малограмотной проверки судна перед рейсом в части исполнения требований SOLAS-74 IMSDG Code-2006 MFAG о наличии судового штатного оборудования спасения экипажа, включая специальную аптечку, используемую при отравлении фосфином на борту судна.

Недостаточный профессионализм, который имеет место в работе фумигационных отрядов, инспекторов порт надзора, служб капитана порта (Harbor Master), работников СЭС речных и некоторых морских портов Украины при контроле степени готовности судна к фумигации подкарантинных грузов в пути следования и перед погрузкой зерна привел к тому, что они не способны квалифицировано проверить наличие на борту судна набора медикаментов на случай острых отравлений моряков фосфином и определить степень готовности морских офицеров к оказанию домедицинской помощи на борту судна [3]

Во исполнение требований международных правил по оказанию домедицинской и врачебной помощи мы разработали «Положение о специальной аптечке при отравлении фосфином на борту судна» для применения его во время перевозки на судах под иностранным флагом фумигированных грузов. Данное Положение разработано на основании и с учетом Рекомендаций Комитета безопасности судоходства Международной морской организации (MSC IMO) по безопасному использованию пестицидов на судах, которые применяются при фумигации грузовых трюмов и транспортных грузовых единиц (Recommendations on the Safe Use of Pesticides in Ships - p. 3.3.2.7., MSC.1/Circ. 1264 27.05. 2008, p. 5.2.5 MSC.1/Circ.1265 27.07. 2008);

- Руководства Международной морской организации (IMO MFAG) по оказанию первой медицинской помощи при авариях с опасными грузами (Medical First Aid for Use in Accidents Involving Dangerous Goods) как составной части IMO IMDG Code-2006;

- Правил морской перевозки опасных грузов (Правила МОПОГ РД 31.15.01 -89) ст. 2.55 код 56 Фосфин Приложения 18 «Меры первой медицинской помощи при несчастных случаях, связанных с транспортировкой опасных грузов»;

- Рекомендаций Стандарта Германии TRGS 512 с изменениями 3 (1992) при оказании медицинской помощи при отравлении фосфином;

- Рекомендаций Международного морского радио медицинского центра Италии (International Radio Medical Centro -C.I.R.M.- Roma, Italy, 2013)

Поэтому на случай отравления фосфином работников морского фумигационного отряда или членов экипажа судна в обязательном порядке в дополнение к общесудовой аптеке международного образца нами разработан и внедрен национальный вариант международной специальной «Аптечки при отравлении фосфином на борту судна» (далее «Аптечка»), которая состоит из набора необходимых специальных медикаментов с присвоенными им номерами регистрации в Украине. При подборе данных лекарственных средств учитываются специфические судовые условия, все они разрешены к применению согласно приказам Министерства здравоохранения Украины и национального варианта международной «Инструкции по оказанию домедицинской помощи с использованием перечня лекарственных средств специальной аптечки при отравлении фосфином на борту судна», (Одесса, 2014).

Ниже приводим конкретный пример эффективности использования «Аптечки» при остром отравлении фосфином работника морского фумигационного отряда, произошедшем на борту судна.

Так, на одном из балкеров- зерновозов при фумигации в трюмах судна груза в порту Ильичевск в феврале 2016 года руководитель фумигационных работ при помощи «Аптечки» спас жизнь и сохранил здоровье одному из морских фумигаторов при остром отравлении фосфином.

24. 02. 2016 г. 13 час. 52 мин. Руководителю «Группы экстренного медицинского реагирования по спасению при авариях с фумигированными и опасными грузами на судах и в портах» (ГЭМР-СПАСС), специалисту Центра «Медицинской безопасности технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов» УкрНИИ медицины транспорта проф. Белоброву Е. П. поступил по мобильной телефонной связи сигнал с просьбой оказания экстренной медицинской помощи по телефону, связанной с отравлением фосфином одного из морских фумигаторов во время фумигации зерна на борту судна.

На момент вызова пострадавший после отравления на грузовой палубе судна был эвакуирован с него и помещен в кабину легкового автомобиля для последующей транспортировки на базу фумотряда. Все морские фумигаторы прошли специальную подготовку по «Морской фумигации» на курсах «Предупреждение аварий и острых отравлений фосфином персонала при фумигации грузов в специфических условиях морских, речных судов и портов», имели подготовку по оказанию домедицинской помощи при отравлении фосфином на борту судна, подтвержденную Сертификатами и допуск для работы на судах и в портах. Морской фумигационный отряд имел в своем распоряжении «Специальную аптечку домедицинской помощи при отравлении фосфином на борту судна», которая находилась на рабочих местах грузовой палубы судна или в автомобиле фумотряда [3]. В дороге пострадавший почувствовал резкое ухудшение состояния, у него появились симптомы, характерные для острого отравления фосфином (кашель, одышка, головокружение, головная боль, тошнота, недомогание, позывы рвоты, боль в глазах и расстройство аккомодации). Состояние пострадавшего ухудшалось, появилась одышка, цианоз, он начал терять чувствительность, появилось чувство онемения в конечностях, наблюдалось ослабленное дыхание, сужение зрачков, пострадавший был не контактен и, наконец, потерял сознание. Сопровождавшие приступили к искусственному дыханию «рот в рот». Был вызван ГЭМР - СПАСС.

13 час. 54 мин. В телефонном режиме морскому фумигатору, оказывающему домедицинскую помощь, были даны следующие экстренные домедицинские рекомендации: остановить автомашину, распахнуть двери, свободно уложить больного на сидении, расстегнуть одежду, достать «Аптечку», извлечь дозированные ингалятор «Беклозан-Эко» и произвести 2 - 3 ингаляции на вдохе. Достать нашатырный спирт, нанести на ватку, поднести к носу и давать вдыхать его до восстановления сознания. Определить частоту пульса на лучевой артерии и частоту дыхания. Пульс у пострадавшего составил 66-70 уд/мин, частота дыхания - 23-25/мин. За пострадавшим производилось постоянное наблюдение.

14 час. 05 мин. - состояние средней тяжести. Пострадавший пришел в сознание, стал говорить, отвечать адекватно на вопросы, самостоятельно глотать. Рекомендовано: согреть и укутать пострадавшего, дать теплый чай. После приема чая появилась тошнота, рвота. Рвотные массы собраны в специальный пакет. Произведено полоскание и туалет ротовой полости. Продолжена домедцинская помощь Ватно-марлевой салфеткой, смоченной в воде, несколько раз обработана область глаз и просушена сухой салфеткой. В оба глаза закапан «Тиотриазолин» по 2 - 3 капли. Из флакона-капельницы, находящегося в «Аптечке», накапано 20-25 капель в стаканчик, разбавлены 30 мл воды и дали выпить пострадавшему. Затем, также из Аптечки, пострадавшему дали 2 таблетки «Адантола». Продолжали наблюдение. Рекомендация: возобновить движение автомобиля и вызвать скорую медицинскую помощь больницы г. Ильичевск.

14 час. 17 мин. По сообщению фумигатора состояние пострадавшего улучшается. Он в сознании, контактен, кашель ослабевает, проходит общая слабость, онемение конечностей. Головная боль и головокружение сохраняются, но не столь интенсивны. Пострадавший подвижен, восстанавливается физическая и мышечная активность. Рекомендовано: крепкий чай, повторные ингаляции «Беклозаном - Эко», продолжать наблюдение и незамедлительно доставить пострадавшего на консультацию в медицинское учреждение Ильичевска или Одессы. При необходимости воспользоваться инъекционными препаратами «Мезатон», «Преднизолон», «Кордиамин», протившоковыми жидкостями «Реополиглюкин» и системами переливания крови из набора «Аптечки» морского фумигационного отряда.

14 час. 29 мин. Пострадавший доставлен в медицинское учреждений в г. Ильичевск. По оценке медиков, благодаря умело и профессионально оказанной домедцинской помощи жизнь и здоровье пострадавшего вне опасности.

Эффективность работы морских фумигаторов при отравлении фосфином на борту судна обеспечивается в случае выполнения следующих обязательных условий:

1. Обучение на курсах по морской фумигации правилам предупреждения аварий с фумигированными грузами и острых отравлений фосфином при фумигации в специфических условиях морских и речных судов и портов;

2. Наличие специальной аптечки, применяемой при отравлении фосфином на борту судна, при перевозке фумигированных грузов в трюмах судна.

3. Обучение и тренировка морских фумигаторов на курсах по морской фумигации правилами и способами оказания доврачебной помощи при отравлении ядовитыми фумигационными газами в период фумигации грузов в трюмах зерновозов с применением «Специальной аптечки...»

4. Обеспечение взаимодействия в единой смысловой ситуационной обстановке фумигаторов и специалистов ГЭМР-СПАСС при оказании домедцинской помощи при отравлении фумигатора на этапах медицинской эвакуации;

5. Обязательное наличие у морского фумигационного отряда при проведении обеззараживания подкарантинных грузов на судах и в портах дополнительной к аптечке по охране труда «Специальной аптечки при отравлении фосфином на борту судна», а также запаса питьевой воды, термоса с горячими напитками (чай или кофе), наличие устойчивой мобильной телефонной связи .

Выводы и рекомендации

1. Данный случай успешного оказания домедцинской помощи при отравлении фосфином морского фумигатора на борту судна подтвердил высокую профессиональную подготовку, полученную на курсах по морской фумигации в ИПО МРТ Мининфраструктуры Украины.

2. Использование «Специальной аптечки...» в качестве инструмента по оказанию домедцинской помощи в условиях судна и порта показало ее простоту и надежность в случае спасения жизни и здоровья человека на судне. Данная «Аптечка» может быть рекомендовано для внедрения не только на морском, железнодорожном, автомобильном транспорте, но и в сельском хозяйстве.

4. Представленный в статье пример спасения морского фумигатора при отравлении

фосфином на судне может служить основанием для внедрения «Специальной аптечки...» на отечественных и иностранных судах торгового флота, перевозящих фумигированные грузы.

5. С целью предупреждения случаев острых отравлений фосфином рекомендовать Администрации морских портов Украины запретить допуск к работе по фумигации на судах и в портах лиц, не прошедших обучения на курсах по морской фумигации и оказанию домедицинской помощи при отравлении фосфином на борту судна.

Литература

1. Белобров Е. П., Сидоренко С. Г. Гигиенические особенности условий труда работников морских и сельскохозяйственных фумигационных отрядов// Вісник морської медицини. – 2015. - №4 (69). - С. 101 - 111.

2. Белобров Е. П. Разработка специальной аптечки при отравлении фосфином на борту судна с учетом международных требований / Белобров Е.П., Кресюн В. И., Шафран Л. М., Протас С. В., Рангаев А. В. и др. // Материалы III Международного Конгресса «Медицина транспорта -2015», 15 - 17 сентября, 2015 г. - Одесса, 2015. –С. 39 - 41.

3. Fumigation of cargo on board ships: the invisible killer. IMO, London, 2015.

4.. Recommendations on the Safe Use of Pesticides in Ships - p. 3.3.2.7., MSC.1/Circ. 1264 27.05. 2008, p. 5.2.5, MSC.1/Circ.1265 27.07. 2008 IMO, London, 2009.

5. Голикова В. В. Оказание медицинской помощи на борту судна как компонент профессиональной компетентности моряка// Мат-лы III Международного Конгресса «Медицина транспорта -2015», 15-17 сентября 2015 г. Одесса. - Одесса, 2015. – С. 67 - 71.

6. Инструкции по оказанию домедицинской помощи с использованием перечня лекарственных средств специальной аптечки при отравлении фосфином на борту судна (под ред. проф. Е. П. Белоброва).- Одесса: Пассаж, 2014. - 15 с..

References

1. Belobrov Ye. P., et al. Hygienic features of labour of the workers of marine and rural fumigative units // Herald for Maritime Medicine. – 2015. - №4 (69). - P. 101-111 (Rus.).

2. Belobrov Ye. P., et al. Development of special medical chest used at poisoning with phosphine on board ship with taking into account international rules: Materials of the III-rd International Congress “Medicine of Transport-2015”.- Odessa, 2015.- P.39 - 41.

3. Fumigation of cargo on board ships: the invisible killer. IMO, London, 2015.

4.. Recommendations on the Safe Use of Pesticides in Ships - P. 3.3.2.7., MSC.1/Circ. 1264 27.05. 2008, p. 5.2.5, MSC.1/Circ.1265 27.07. 2008 IMO, London, 2009.

5. Golikova V. V. Rendering of the first medical aid on board the ship as a component of a seafarer’s professional competence // Materials of the IIIrd Int. Congress “Medicine of Transport-2015”, Odessa, September, 15-17, 2015.0 Odessa, 2015.- P. 67 – 71 (Rus.).

6. Instruction as to rendering the first pre-medical aid with the use of the list of medicines of special medical chest at poisoning of phosphine on board the ship (.ed; Ye. P. Belobrov).- Odessa: Passage, 2014. - 15 p. (Rus.)

Работа поступила в редакцию 04.01.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 351.77.773

^{1,2} В. П. Сиденко, ^{1,2} Н. И. Голубятников, ¹ Е. В. Козишкурт, ³ Н. Ф. Квасневская

БИОИНДИКАТОРЫ ЭНДЕМИЧНОСТИ АРБОВИРУСОВ В ПРИРОДНЫХ ЛАНДШАФТАХ ПРИЧЕРНОМОРЬЯ – ТЕРРИТОРИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ТРАНСПОРТНЫХ КОРИДОРОВ

¹Одесский национальный медицинский университет

²Главное управление государственной санитарно-эпидемиологической службы на водном транспорте, г. Одесса, г. Ильичевск

³ГП УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

Summary. Sidenko V. P., Golubiatnikov N. I., Kozishkurt Ye. V., Kvasnevskaya N. F. **BIOLOGICAL INDICATORS OF ARBOVIRUSES ENDEMICITY IN NATURAL LANDSCAPES OF THE BLACK SEA COASTS AS TERRITORY OF INTERNATIONAL TRANSPORT CORRIDORS.** – *Odessa National Medical University, Chief Service of Sanitary Protection on the Water Transport; State Enterprise Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa, Ukraine.* – e-mail. nymba@mail.ru. The authors gave analytical data about endemicity of arboviruses in immunoreactions with the use of biotesting on homoithermic animals. The latter were placed on the territories of biological communities with higher activity of entomofauna in summer. Tests mentioned are designed to timely estimation of epidemiological situation in the zones of high risk and carrying out of additional measures for the population safety, performed by sanitary authorities.

Ключевые слова: арбовирусы, членистоногие, иммунитет, ответные иммунные реакции, эпидбезопасность, биоценоз, международные транспортные коридоры.

Реферат. Сиденко В. П., Голубятников Н. И., Козишкурт Е. В., Квасневская Н. Ф. **БИОИНДИКАТОРЫ ЭНДЕМИЧНОСТИ АРБОВИРУСОВ В ПРИРОДНЫХ ЛАНДШАФТАХ ПРИЧЕРНОМОРЬЯ – ТЕРРИТОРИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ТРАНСПОРТНЫХ КОРИДОРОВ.** Авторами представлены научно-аналитические данные, касающиеся выявления эндемичности арбовирусов в иммунореакциях с применением способа биотестирования на теплокровных животных, которые были высажены в летний период на территории биоценозов с повышенной активностью энтомофауны. Данное тестирование предназначено для своевременной оценки эпидобстановки, в зонах повышенного риска и проведения комплекса дополнительных мер безопасности населения со стороны научно-практических структур государственной санитарно-эпидемиологической службы Украины.

Ключевые слова: арбовирусы, членистоногие, иммунитет, ответные иммунные реакции, эпидбезопасность, биоценоз, международные транспортные коридоры.

Реферат. Сіденко В. П., Голубятников М. І., Козишкурт О. В., Квасневська Н. Ф. **БІОІНДИКАТОРИ ЕНДЕМІЧНОСТІ АРБОВІРУСІВ У ПРИРОДНИХ ЛАНДШАФТАХ ПРИЧОРНОМОР'Я – ТЕРИТОРІЇ МІЖНАРОДНИХ ТРАНСПОРТНИХ КОРИДОРІВ.** Авторами представлені науково-аналітичні дані, що стосуються виявлення ендемічності арбовірусів в імунореакціях із застосуванням способу

біотестування на теплокровних тварин, висаджених в літній період на території біоценозів з підвищеною активністю ентомофауни. Дане тестування призначене для своєчасної оцінки епідостановки, в зонах підвищеного ризику та проведення комплексу додаткових заходів безпеки населення з боку науково-практичних структур державної санітарно-епідеміологічної служби України.

Ключові слова: арбовіруси, членистоногі, імунітет, відповідні імунні реакції, епідеміологічна безпека, біоценоз, міжнародні транспортні коридори.

Нозогеография природно-очаговых инфекций и вызываемых ими заболеваний имеющих международное значение, оказались недостаточно изученными на юге Украины. В современных условиях эпидемической напряженности в мире, необходимым элементом предупреждения вспышек, связанных с ними заболеваний и обеспечение противоэпидемической (противозооотической) защиты территорий повышенной опасности, является использование биологического мониторинга. Одним из критериев степени опасности в природных условиях является метод «подсадных» животных – «*sentinel*» для анализа напряженности циркуляции арбовирусов в природных очагах (1 - 3, 5).

В системе санэпиднадзора, по данным литературы, этот метод в природных биоценозах на подсадных млекопитающих ныне используются отдельными исследователями в регионах Д. Востока, Европейской части Балтийских стран, России, Украины, а также Американского и Австралийского континентов (4, 6 - 9).

Целью и задачами работы являлось выявление эндемичности арбовирусов в иммунологических реалиях путем их тестирования на теплокровных животных в естественных биоценозах Причерноморья – территориях, сопредельных с ареалом гнездований перелетных птиц и международных транспортных коридоров (МТК).

Материалы и методы исследования. В натурном эксперименте использованы «сторожевые» животные – кролики, высаженные в сезон активности кровососущих членистоногих в поймах рек Дуная, Днестра и зоне Одесских полей орошения, сопредельных с объектами морехозяйственной деятельности (рис. 1, 2).



Рис.1. Днестровские плавни



Рис.2. Дунай (Вилково, Одесская обл.)

Иммунологические сдвиги специфических антител (АТ) к арбовирусам оценивали с помощью тест-системы по антигемагглютиниnam в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). В опытах задействовано оптимальное число животных с открытыми участками кожи, доступными для кровососущих насекомых (летний период от 2-х до 3-х мес.). Контролем служили образцы кроличьих сывороток с отрицательными показателями на наличие специфических антител. В работе применены: эпидемиологический, паразитологический, иммунологический, статистический и аналитический методы.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе наблюдения за

подопытными животными, высаженными в природных ландшафтах, спустя 9 – 90 дней, отмечены характерные иммунологические сдвиги к арбовирусам Западного Нила ($18,3 \pm 3,8$ – $46,7 \pm 3,3$ %) с неравномерным накоплением специфических антигемагглютининов в сыворотках крови кроликов в сравнении с контрольной группой (табл.1, табл.2).

Таблица 1
Показатели иммунологических сдвигов к вирусу Западного Нила у «сторожевых» кроликов, высаженных в естественных биоценозах (июнь – июль)

Обследуемая территория	Кол-во животных	Титры антител в РПГА							
		Июнь				Июль			
		М	m	t	p	М	М	t	Р
Поля орошения	12	18,3	$\pm 3,8$	4,7	0,001	26,6	$\pm 7,5$	3,5	0,001
Пойма Дуная	8	10,0	$\pm 3,7$	2,6	0,05	15,0	$\pm 6,2$	2,3	0,05
Пойма Днестра	8	10,0	$\pm 3,7$	2,6	0,05	30,0	$\pm 3,7$	7,9	0,001

Таблица 2
Показатели иммунологических сдвигов к вирусу Западного Нила у «сторожевых» кроликов, высаженных в естественных биоценозах (август, сентябрь)

Обследуемая территория	Кол-во животных	Титры антител в РПГА							
		Август				Сентябрь			
		М	m	t	p	М	М	t	Р
Поля орошения	12	46,7	$\pm 3,3$	5,0	0,001	26,7	$\pm 4,1$	6,4	0,001
Пойма Дуная	8	15,0	$\pm 6,2$	2,3	0,05	10,0	$\pm 3,7$	2,6	0,05
Пойма Днестра	8	32,5	$\pm 3,6$	8,8	0,001	30,0	$\pm 3,7$	7,9	0,001

Обозначения: М – среднее арифметическое;

m – средняя ошибка;

t – сумма квадратов средних ошибок;

p – достоверная вероятность различий.

Анализируя полученные данные наблюдения установлено следующее:

- территория биоценозов Одесской природной зоны – специфические антитела (АТ) к вирусу комплекса Западного Нила у экспериментальных животных по усредненным титрам, составляли $28 \pm 4,8$ %.

- территория Одесских полей орошения. Антитела выявлялись в титрах 1:30 и 1:40 на 35 и 47 дни, соответственно.

- в поймах Днестра и Дуная – антигемагглютинины вирусу Западного Нила определялись более поздние сроки (титры – $20 \pm 2,4$ - $35 \pm 3,0$). Напряженность которых не угасала к 50 – 60 дню.

Результаты полевых наблюдений и исследований по выявлению иммунологических сдвигов к вирусу Западного Нила (ВЗН) у животных «часовых» подвергавшихся на протяжении летнего периода (июнь – сентябрь) многочисленными укусами членистоногих (в сборах доминировали *Culex pipiens* – $11,7 \pm 0,6$ %, *Anopheles hyrcanus* - $6,5 \pm 0,1$ %, *Culex modestus* - $1,2 \pm 0,3$ %, *Anopheles maculipennis* - $1,0 \pm 0,3$ % (рис. 3)) свидетельствуют, что наиболее массовые виды комаров имеют определенное эпидемиологическое значение в циркуляции этой инфекции возбудителями классических либо родственных арбовирусов – штаммов лихорадки Западного Нила на территории Украинского Причерноморья.

Практическая биомодель позволяет структуризировать антропоургические очаги ВЗН различной напряженности, последние зависят от природных факторов, и видимо, характера миграционных путей перелетных птиц с их гнездованием, а также контактом с местной энтомофауной, по данным вирусологических наблюдений.

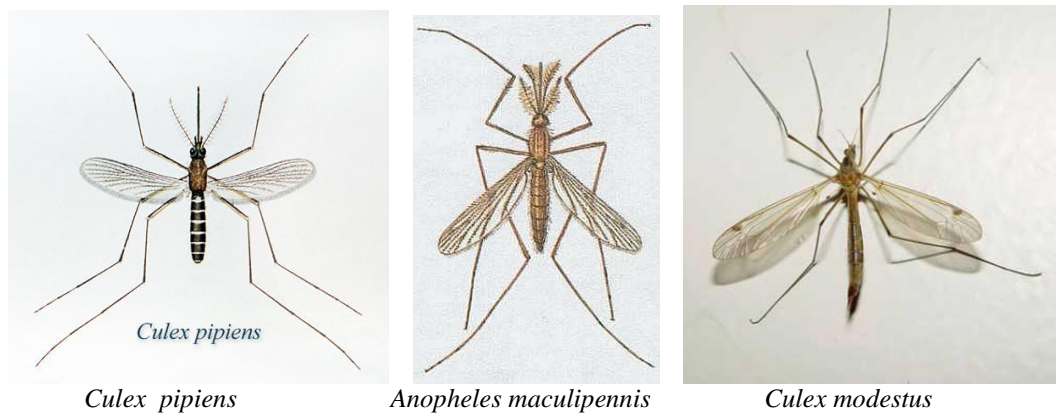


Рис.3. Наиболее встречаемые виды комаров в Причерноморских районах

В эпизоотологическом отношении естественное распределение и циркуляция инфекции, полагаем, происходит, посредством обычных циклов передачи между дикими животными и зоофильными переносчиками. Данная концепция подтверждена иммунологическими исследованиями с использованием реакции преципитации (РП). Ниже представлены опыты на напитавших кровью комарах, отловленных в различных Причерноморских зонах Одессы в местах их дневок. При исследовании желудков (625 экз.) самок комаров *Culex pipiens* – в 19,5 % обнаружена кровь человека. В большинстве случаев комары питались кровью млекопитающих (25,9±3,4 %) и птиц – 74,1±2,0 % (табл.3).

Таблица 3

Прокормители комаров *Culex pipiens* в различных районах г. Одессы по данным реакции преципитации

Зона	Кол-во отловленных самок с кровью	Всего проведено исследований	РЕАКЦИЯ ПРЕЦИПИТАЦИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ											
			с кровью человека		с кровью рог. скота		с кровью свиньи		с кровью лошади		с кровью собаки		с кровью др. млекопит.	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поле фильтрации (Куяльник, Пересыпь)	132	126	26	20,6 ± 3,6	1	0,8	3	2,4	3	2,4	12	9,5	14	11,1
Центральная часть города	322	316	37	11,7 ± 1,8	-	-	-	-	1	0,31	7	2,2	14	4,4
Курортов	174	173	20	11,5 ± 2,4	-	-	-	-	2	1,2	3	1,8	16	9,2
Итого	628	615	83	19,5 ± 1,6	1	0,16	3	0,48	6	0,96	22	3,6	44	7,2

Видовая фауна комаров, хотя не претерпевает заметных изменений в Причерноморских районах между местной и чужеродной фауной, однако, по нашим

данным имеет место в структуре порто-судно-прибрежная зона морехозяйственной деятельности. Отсюда следует отметить нерегулярность выделения арбовирусов от комаров (6). В естественных очагах, видимо, распространение вирусов членистоногими на юге Украины происходит различным образом, в зависимости от вирусофорности комаров, экологических условий, а также климато-географических особенностей природной среды. Частота обнаружения среди прокормителей кровососущих членистоногих *Culex ripiens* отражена в реакции преципитации (РП) с кровью человека, животных и птиц в различных собранных районах г. Одессы (табл.3, 4).

Таблица 4

Прокормители комаров *Culex ripiens* в различных районах г. Одессы по данным реакции преципитации

Зона	Кол-во отловленных самок с кровью	Всего проведено исследований	РЕАКЦИЯ ПРЕЦИПИТАЦИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ (ВСЕГО)			
			Птиц		Млекопитающих	
			абс.	%	абс.	%
Поле фильтрации (Куяльник, Пересыпь)	132	126	67	53,2±6,0	59	46,8±6,5
Центральная часть города	322	316	257	81,3±2,4	59	18,7±5,0
Курортов	174	176	132	76,3±3,7	41	23,7±6,6
Итого	628	615	456	74,1±2,0	159	25,9±3,4

Полученные материалы апробируют методологию, определяющую в эксперименте на животных иммунно-биологическую перестройку и серологические сдвиги к вирусу лихорадки Западного Нила на территории южно-украинского региона.



Рис.4. Активность кровососущих членистоногих в биоценозах «подсадных» животных Украинского Причерноморья

Выводы

1. Представленная методология позволила иммунологически установить этиологическую роль и эндемичность арбовирусов комариных с помощью биоиндикаторной модели, и их циркуляцию в цикле «кровососущее членистоногое –

позвоночное животное» на территории южно-украинского региона.

2. Следует программировать иммунологическое тестирование на «подсаженных животных» в процессе эпидемиологической разведки территорий естественных биоценозов, направленное на разработку дополнительных санитарно-противоэпидемических мероприятий и профилактики заболеваемости арбовирусами среди местного населения.

3. Научно-практическая деятельность и исследования при эпидемическом надзоре оценке возникновения и распространения арбовирусов – опасных патогенов, должны быть адекватными с учетом особенностей взаимодействия членистоногих с человеком на территории международных транспортных коридоров Украины.

Литература:

1. Выявление циркуляции арбовирусов. Методика вирусологических и серологических исследований; клинико-эпидемиологические характеристики малоизученных природных очагов арбовирусов /Под ред. Д.К. Львова // Итоги науки и техники.- Сер. “Вирусология”.- М.: ВИНТИ, 1991.- т.25.- 116с.

2. Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Д. К. Львов, С. М. Клименко, С. Я. Гайдамович. – М.: Медицина, 1989. - 336 с.

3. Организация эколого-эпидемиологического мониторинга территории Российской Федерация: методические рекомендации /Под ред. Д.К. Львова.- М.: МЗ РФ,1995. - 128 с.

4. Медицинская вирусология: руководство ред. Д. К. Львова. – МИА: М., 2008. – 656 с.

5. Инфекционные болезни и эпидемиология /В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин / ГЭОТАР-Медиа, 2009 г. - - 813 с.

6. Сиденко В.П. Роль эпидемиологической разведки на территории полевой дислокации войсковых соединений в профилактике опасных инфекций среди военнослужащих / Сиденко В.П., Кузнецов А.В., Тверезовский М.В., Гоженко А.И., Бадюк Н.С.// Сучасні аспекти військової медицини: Зб. наук. праць. – 2008. – Вип. 13. – С. 40-41.

7. Russel, P. K., et al. Immunopathologic processes and viral antigens associated with sequential dengue virus infection // Perspective in Viriology. New York-London: Academic Press, 1973. - Vol.VIII. - P. 263 – 277.

8. Miles У. Некоторые биологические способы проблемы распространение арбовирусов животных в районах западной части Тихого океана Юго-Восточной Азии // Бюл. ВОЗ, 1964. – Т.30. - С. 49 – 63.

9. Gerhardt R. R. First isolation of La Crosse virus from naturally infected Aedes albopictus. /R. R. Gerhardt, K. L. Gottfried, C. S. Apperson, B. S. Davis, P. C. Erwin, A. B. Smith, N. A. Panella, E. E. Powell, and R. S. Nasci// Emerg Infect Dis.- 2001.- Sep-Oct; 7(5).-p.807–811.

10. Могилевский Л. Я. Кровососущие комары как переносчики арбовирусных инфекций в рекреационных зонах дельты Днестра / Л. Я. Могилевский, И. Т. Русев, В. Н. Закусило и др. // Екологія міст та рекреаційних зон: Матер. науково-практ. конф., 2009.- С.332 – 337.

References:

1. Definicion of arboviruses circulation. Methods of virological and serological tests, clinical-and- epidemiological features of poor learned natural foci of aarboviruses / Ed. D. K. Lvov // Results of science and technique. – Ser. Virusology. - Moscow: VINITI, 1991. - Vol. 25. – 116 p. (Rus.)

2. Arboviruses and abrovirus infectrions / D. K. Lvov, et al. - Moscow: Medicine, 1989. - 336 p. (Rus.)

3. Organization of ecologicl- and – epidemiological monitoring of the territory of Russian Federation: guide-line /Ed. D. K. Lvov. – Moscow: Ministry of Health Care of RF,1995. - 128 p. (Rus.)

4. Medical virology: Manual. Ed. D. K. Lvov. – Moscow: MIA., 2008. – 656 p. (Rus.)

5. Infectious disesases and epidemiology /VI Pokrovsky, et al. – Moscow: GOETAR-Media, 2009. - 813 p. (Rus.)

6. Sidenko VP., et al. Role of epidemiological scouting on the territory of field dislocation of military formations for prophylaxis of dangerous infections among military persons // Modern aspects of military medicine: Collection of research papers. – Odessa, 2008. – Iss. 13. – P. 40 – 41 (Rus.).
7. Russell P. K., et al. Immunopathologic processes and viral antigens associated with sequential dengue virus infection // Perspective in Viriology. New York-London: Academic Press, 1973. - Vol.VIII. - P. 263 – 277.
8. Miles W. Some biological problems of distribution of arboviruses of animals in the west part of the Pacific ocean // WHO Bul., 1964. – Vol.30.- P. 49 – 63.
9. Gerhardt R. R. First isolation of La Crosse virus from naturally infected *Aedes albopictus*. // Emerg Infect Dis.- 2001.- Sep-Oct; 7(5). - P.807–811.
10. Mogilevsky L. Ya., et al. Blood-sucking gnats as carrier of arbovirus infections in recreational delta of the Dniester // Ecology of cities and recreational zones: Material of conference.- Odessa, 2009. - P. 332 – 337 (Ukr.)

Работа поступила в редакцию 25.12.2015 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.1-06:616.6]-022.7:578.825.11-039.18(477.74-25)

М. В. Новіков¹, Ф. І. Костєв¹, В. С. Гойдик²**ОЦІНКА СЕЗОННОСТІ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СФЕРИ У м. ОДЕСІ**¹Одеський національний медичний університет,²ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса

Summary. Novikov M. B., Kostev F. I., Goydyck V. S. **ESTIMATION OF SEASONAL MORBIDITY RATE WITH HERPESVIRAL INFECTIONS OF UROGENITAL SPHERE IN ODESSA.** – *Odessa National Medical University, SE “Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”, Odessa, Ukraine, e-mail: nymba@mail.ru.* Herpesviral infections morbidity and estimation of its seasonality has been undertaken in Odessa. 150 case histories of urogenital sphere damages of herpetic etiology has been analyzed. It was found that men requested medical aid twice often than women, the majority of them aged from 30 to 49 years old. Morbidity rate peak falls at spring - summer months. Probably, it is related to the decline of the body's immune reactivity that in its turn requires further research.

Keywords: herpesviral infection, diseases of urogenital sphere, prostatitis, seasonal morbidity rate

Реферат. Новіков М. В., Костєв Ф. І., Гойдик В. С. **ОЦЕНКА СЕЗОННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СФЕРЫ В г. ОДЕССЕ.** Проведено исследование и анализ заболеваемости герпесвирусными инфекциями в г. Одесса, оценена ее сезонность. Проанализировано 150 случаев обращений за медицинской помощью по поводу заболеваний уrogenитальной сферы герпетической этиологии. Установлено, что чаще за помощью обращались мужчины, большая часть больных была в возрасте 30 - 49 лет. Максимумом заболеваемости имеет место в весеннее - летние месяцы. Вероятно, это связано со снижением иммунной реактивности организма, что требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, заболевания уrogenитальной сферы, простатит, сезонность.

Реферат. Новіков М. В., Костєв Ф. І., Гойдик В. С. **ОЦІНКА СЕЗОННОСТІ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА ГЕРПЕСВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СФЕРИ В м. ОДЕСІ.** Було проведено дослідження і аналіз захворюваності на герпесвірусні інфекції в м. Одеса та оцінка її сезонності шляхом аналізу 150 випадків звернень за медичною допомогою з приводу захворювань уrogenитальної сфери герпетичної етіології. Встановлено, що частіше за допомогою зверталися чоловіки, більша частина хворих була у віці від 30 до 49 років. Виявлена сезонність з максимумом захворюваності у весняно-літні місяці. Вірогідно, це пов'язано зі зниженням імунної реактивності організму, що потребує подальшого дослідження.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, захворювання уrogenитальної сфери, простатит, сезонність

Вступ

У сучасній інфектології герпесвірусні інфекції урогенітальної сфери (ГВІ УС) посідають одне з чільних місць. За даними ВООЗ, 65 – 90 % населення Землі інфіковано одним або кількома типами герпесвірусів (ГВ). У 30 – 50 % інфікованих протягом перших 2 – 3 років виникають рецидиви захворювання, а на хронічну ГВІ страждають в різних країнах від 2 до 12 % людей [1]. При цьому захворювання статевих органів, викликане ГВ 1 типу, протягом року рецидивує у 25 %, 2 типу – у 89 % пацієнтів [2]. У 8 – 15 % хворих на герпес 1 і 2 типу мають місце прояви імунodefіциту [3].

Щороку надходить інформація про нові клінічні “маски” ГВІ та роль різних типів ГВ в розвитку онкологічних, судинних, гематологічних, аутоімунних, нервових захворювань (Ісаков В. А. і співавт., 1999; Youd P. et al., 2003; Kandolf R., 2004; Ibrahim A. I. et al., 2005) [4, 5]. Особливу стурбованість викликає зростання герпетичних уражень нервової системи у імунокomпетентних пацієнтів (Маричев І. Л. і др., 2002; Кононенко В. В. і соавт., 2003; Руденко А. А. і соавт., 2003; Ярош О. О., 2003), що відрізняються тяжкістю перебігу, високою летальністю й інвалідизацією пацієнтів (Dennett C. et al., 1997; Потас І. І., 2000) [6].

Водночас у останні десятиріччя відмічається зростання захворюваності на ГВІ УС (Чиркин В. В., 1999; Долгих М. С., 2000; Драник Г. Н., 2003). Для чоловіків особливо актуальним є зростання захворюваності на простатит, розвиток якого у багатьох випадках асоціюється з персистуванням герпесвірусів у організмі.

Хронічний простатит – одне з найбільш поширених захворювань сечостатевої сфери у чоловіків. Згідно різних літературних джерел, на нього страждає від 30 до 60 % чоловіків, переважну більшість становлять особи репродуктивного віку (Ільїн І. І., 1991; Арнольдї Є. К., 1999; Мавров І. І., 2002).

Перебіг хронічного простатиту з загостреннями нерідко призводить до розвитку цілого ряду ускладнень та порушень функціонування різних органів і систем, в тому числі статевої функції (зниження потенції, розлади фертильності, безпліддя), а також психічних розладів. Крім того, тривалий перебіг хронічного простатиту сприяє формуванню конкрементів у передміхуровій залозі, а також розвитку пухлинних процесів (аденома, рак простати) (Горпинченко І. І., 1992; Гомелла Л. А., 1995; Литвинець Є. А. і співавт., 2013).

У сучасній науковій літературі зустрічається близько 50 класифікацій простатиту, найпоширенішою є класифікація, запропонована Національним Інститутом Здоров'я США у 1995 р. [7].

Продовжується дискусія щодо причин і механізмів розвитку хронічного простатиту, значна роль відводиться розвитку застійних явищ у органах малого тазу, а також порушенню пасажу сечі по сечовивідних шляхах. Таким чином, у ряді випадків мікроорганізмам належить другорядна роль у розвитку захворювання [8]. Окрім грам-позитивної та грам-негативної мікрофлори, важливу роль відіграють збудники атипової природи, такі як хламідії, уреapлазми, трихомонади, мікоплазми й віруси, у першу чергу, герпесвіруси [9].

Ми не зустріли в науковій літературі даних про те, що ГВІ вважається захворюванням з явно вираженою сезонністю, проте, на наш погляд, комплексний вплив метеорологічних факторів і сезонних особливостей вимагає глибшого вивчення стану загострень герпесвірусної інфекції в залежності від пори року, що надасть можливість розробки профілактичних заходів у веденні хворих з хронічною герпесінфекцією.

Аналіз наукових публікацій свідчить про необхідність оцінки захворюваності герпесвірусними інфекціями, зокрема, у м. Одесі. Згідно до цього, метою даної статті є аналіз захворюваності на герпесвірусні інфекції в м. Одеса та оцінка її сезонності.

Матеріали і методи дослідження

Наші дослідження базувалися на даних з журналів реєстрації звернень осіб для лікування герпесвірусними інфекціями. Зкопійовані і проаналізовані клінічні дані (суцільна вибірка) 150 респондентів за 2008 – 2009 рр. за даними міської госпрозрахункової поліклініки м. Одеси. Багатоплановий характер дослідження зумовив різноманітний склад величин, які аналізувалися за допомогою статистичних методів дослідження.

У загальному випадку випадкові величини діляться на дискретні (тобто, такі величини, які можуть приймати кінцеву або нескінченну безліч значень, наприклад стать, вік), і безперервні, які приймають довільне значення в певному інтервалі. Значення безперервної величини тісно пов'язане з точністю методу її вимірювання [10].

Залежно від типу даних величин використовувалися різні методи їх характеристики і аналізу [11]. Так, для характеристики безперервних величин, а також дискретних величин з великим числом градацій використовувалася середня арифметична, яка характеризує вибірку в цілому (формула 1):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

Для характеристики мінливості величини використовувалося середнє квадратичне відхилення для вибірки (формула 2).

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2)$$

Помилка середньої, викликана вибірковою характером середньої величини, що характеризує відхилення вибіркової середньої щодо її математичного очікування (генеральною середньою), обчислювалася за формулою 3.

$$m_x = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

Важливою характеристикою безперервних величин, що безпосередньо впливає на статистичні методи дослідження, є закон їх розподілу. Передбачалося, що всі величини, отримані в результаті дослідження, розподіляються нормально; для перевірки цього припущення розраховувалися коефіцієнти асиметрії і ексцесу (формули 4, 5) [11].

$$A_x = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{\sigma_x^3} \quad (4)$$

$$\varepsilon = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{\sigma_x^4} - 3 \quad (5)$$

Близькість вказаних коефіцієнтів до 0 свідчить про нормальний розподіл досліджуваної величини.

Дискретні величини характеризувалися часткою відповідного значення дискретної величини серед всіх значень, наприклад, частка чоловіків серед всіх досліджуваних. Частка рівна відношенню кількості тих даних, що задовольняють певній умові спостережень, до загального числа спостережень (формула 6):

$$f = \frac{m}{n} \quad (6)$$

Помилка значення частки обчислювалася за формулою (7)

$$\sigma_f = \sqrt{\frac{f(1-f)}{n-1}} \quad (7)$$

Таким чином, для характеристики безперервних величин використовувалися вирази вигляду $\bar{x} \pm m_x$, а дискретні величини характеризувалися частотою, вираженою у відсотках або долях одиниці, у формі $f \pm \sigma_f$.

Результати і обговорення

У 2008 році звернулося з приводу лікування ГВІ УС 52 чоловіка і 20 жінок (72,2 і 27,8 % відповідно, $p < 0,001$). Середній вік складав $37,58 \pm 0,27$ року (чоловіки $39,15 \pm 0,36$ року, жінки $36,07 \pm 0,38$ року, $p < 0,001$). У 2009 році звернулося з приводу лікування ГВІ УС 55 чоловіків і 23 жінок (70,5 і 29,5 %; $p < 0,001$), середній вік складав $36,46 \pm 0,25$ року (чоловіки $38,2 \pm 0,32$ року, жінки $34,96 \pm 0,36$ роки, $p < 0,001$). Розподіл випадків ГВІ УС в різних віково-статевих групах по роках представлений на мал. 1.

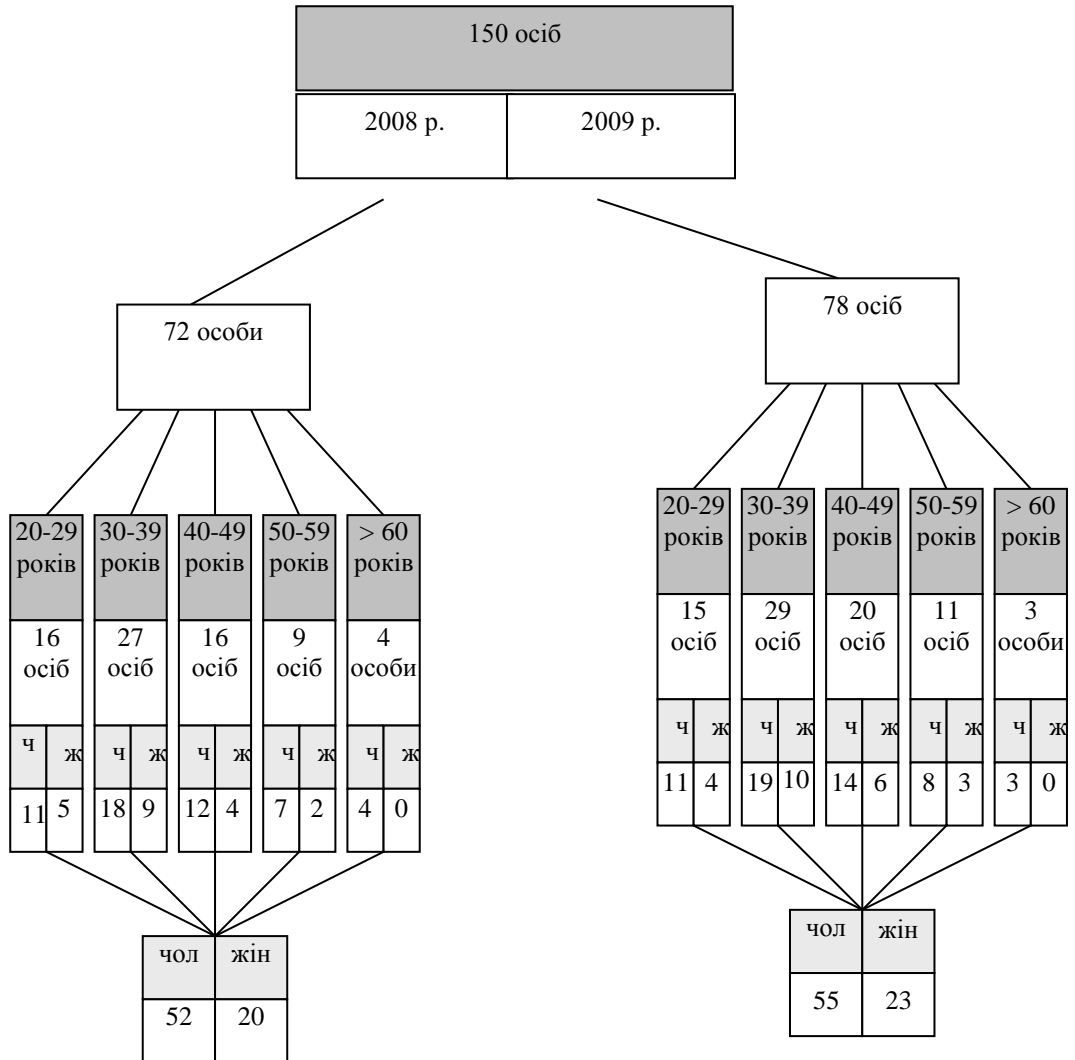


Рис. 1. Розподіл випадків ГВІ УС у різних віково-статевих групах по роках

Віково-статевий склад в 2008 – 2009 роках був практично ідентичним ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

РОЗПОДІЛ ВИПАДКІВ ГВІ УС В РІЗНИХ ВІКОВИХ І СТАТЕВИХ ГРУПАХ, %

Вік, років	Чоловіки		Жінки		Всього	
	2008	2009	2008	2009	2008	2009
20 – 29	15,3	14,1	6,9	5,1	22,2	19,2
30 – 39	25,0	24,4	12,5	12,8	37,5 ²	37,2 ²
40 – 49	16,7	17,9	5,6	7,7	22,2	25,6
50 – 59	9,7	10,3	2,8	3,9	12,5	14,2
>60	5,5	3,8	0,0	0,0	5,5	3,8
Всього	72,2 ¹	70,5 ¹	27,8	29,5	100,0	100,0

Примітка. Достовірна відмінність: ¹ – за статтю, ² – за віком, $p < 0,05$

У розподілі хворих за віком за два роки не спостерігалось істотних відмінностей, окрім незначної лівобічної асиметрії. Слід зазначити, що найбільші значення екстенсивного показника захворюваності на ГВІ УС спостерігалися у вікових групах 30 – 39 і 40 – 49 років, що узгоджується з даними літератури.

Наступним етапом стало дослідження залежності частоти звернення до лікаря з приводу ГВІ уrogenітальної сфери від пори року (місяця).

Кількість випадків ГВІ УС по місяцях за два роки, а також річні середньомісячні показники захворюваності наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

РОЗПОДІЛ ВИПАДКІВ ГВІ УС ПО МІСЯЦЯХ ЗА 2008 - 2009 Р.Р.

Місяць	Рік	
	2008	2009
Січень	5	4
Лютий	4	5
Березень	4	4
Квітень	6	6
Травень	8	7
Червень	9	9
Липень	9	10
Серпень	6	10
Вересень	6	7
Жовтень	5	6
Листопад	6	6
Грудень	4	4
Середньомісячний показник	6	6,25

Середньомісячний показник у 2008 р. склав 6 осіб / міс., у 2009 р. – 6,25 ос. / міс. У 2008 році максимальна захворюваність спостерігалась в червні та липні, число випадків ГВІ УС вище середнього відзначено в травні. У 2009 році максимуми захворюваності відзначено в липні і серпні, рівень захворюваності вище середнього спостерігався в червні (табл. 2, рис. 2).

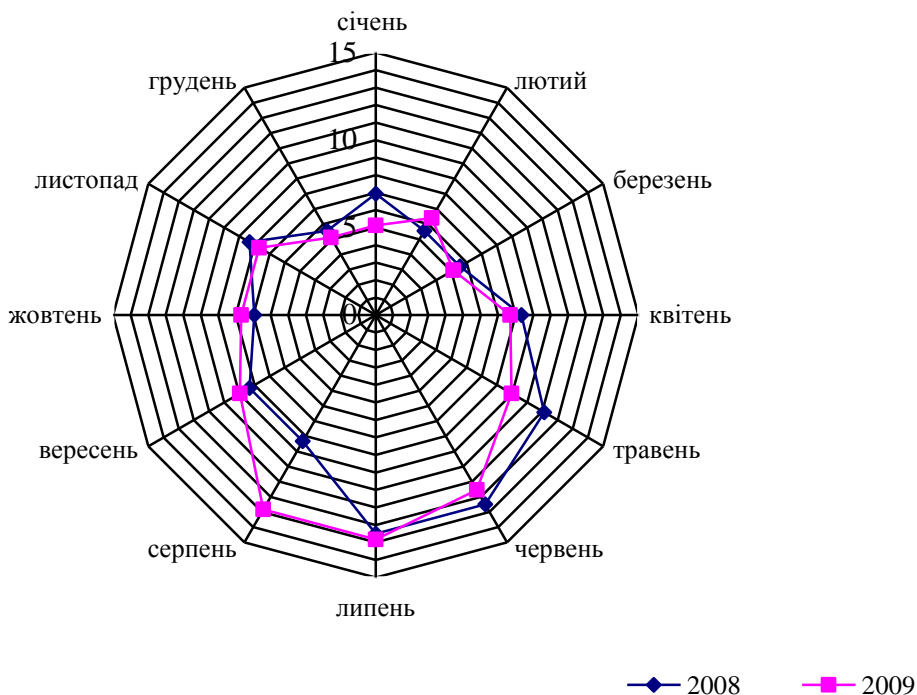


Рис. 2. Сезонність ГВІ УС у 2008 – 2009 р., відсоток від загальної кількості звернень

Висновки

Підводячи підсумки, слід зазначити, що при аналізі захворюваності на герпесвірусні ураження уrogenітальної сфери у 2008 – 2009 роках встановлено достовірно вищу частоту звертання за допомогою чоловіків. Найбільша кількість хворих була у віці від 30 до 49 років. За даними дослідження можна констатувати наявність сезонності з максимумом захворюваності у весняно-літні місяці, що, можливо пов'язано зі зниженням захисних механізмів у зв'язку з авітамінозом та великою інсоляцією. Виявлені закономірності потребують подальшого дослідження задля детального систематизування чинників, які призводять до загострення, і можливості розробки превентивних заходів задля його попередження.

Література:

1. Герпесвірусные инфекции (клиника, диагностика и терапия): учеб. пособие / Мальный В. П., Полукчи А. К., Швайченко А. А. [и др.] / Харьковская медицинская академия последипломного образования [В. П. Мальный (общ. ред.), А. К. Полукчи (общ. ред.)]. – Х. : Прапор, 2008. – 208 с.
2. Нагорный А. Е. Патоморфоз клинических проявлений при генитальном герпесе, хламидиозе и трихомонозе / А. Е. Нагорный // Дерматология та венерология. – 2011. – № 3 (53). – С. 34 – 43.
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на імунодефіцитні порушення з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу: наказ МОЗ України № 626 від 8.10.2007 р. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №2. – С. 32 – 34.
4. Запольский М. Э. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания / М. Э. Запольский // Дерматология и венерология. – 2012. – № 3 (57). – С. 24 – 27.

5. Казмирчук В. Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека: монография / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев / Национальный медицинский ун-т им. А. А. Богомольца; Институт иммунологии и аллергологии. – К. : Феникс, 2009. – 248 с.
6. Мавров Г. И. Влияние вирусов группы герпеса на развитие патологии нервной системы у дерматологических больных: обзор литературы и собственные наблюдения / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 5 (59). – режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36755>.
7. Смирнов В. А. Лекарственная терапия хронического простатита / В. А. Смирнов // ФАРМиндекс-Практик. – 2006. – № 10. – С. 46 – 55.
8. Простатит / [Под ред. П. А. Щеплева]. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
9. Горилловский Л. М. Хронический простатит / Л. М. Горилловский, М. Б. Зингеренко // Лечащий врач. – 2003. – № 7. – С. 4 – 8.
10. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
11. Топольник В. Г. Математико-статистичні методи досліджень [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.] / В. Г. Топольник / Донецький національний ун-т економіки і торгівлі ім. Михайла Туган-Барановського. Кафедра організації та управління якістю ресторанного господарства. – Донецьк: ДонНУЕТ, 2009. – 176 с.

References

1. Malyiy V. P., Polukchi A. K., Shvaychenko A. A. Herpesviral infection (clinic, diagnostics and therapy): studies. Manual. - Kharkiv: Prapor, 2008.- 208 p. (Rus.)
2. Nagorniy A. E. Pathomorphosis of clinical displays at a genital herpes, clamidiosis and trichomoniasis // Dermatology and venerology. - 2011. - № 3 (53), P. 34 – 43 (Rus.)
3. Clinical protocol of medical aid granting to the patients with immunodeficient violations with the displays of herpesviral infection 1/2 as: Order of Ministry of Health Care of Ukraine № 626, dated 08.10.2007// Clinical immunology. Allergology. Infectology.- 2008.- №2.- P. 32 – 34. (Ukr.)
4. Zapolskiy M. E. Influence of herpetic infection on the development of somatic pathology. Herpes-induced disease // Dermatology and venerology.- 2008. - № 3 (57).- P. 24 – 27 (Rus.)
5. Kazmirchuk V. E., Maltsev D. V. Clinic, diagnostics and treatment of herpesviral infections of a human. - Kyiv: Fenix, 2009. - 248 p. (Rus.)
6. Mavrov G. I., Zapolskiy M. E. Influence of viruses of herpes group on the development of the nervous system pathology in dermatological patients: review of literature and own supervisions// Internat. Neurol. J. - 2009. - № 5 (59). – access mode: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36755>. (Rus.)
7. Smirnov V. A. Medicinal therapy of chronic prostatitis // PHARMindex-Practic.- 2009. - № 10.- P. 46 – 55 (Rus.)
8. Scheplev P. A. Prostatitis. – Moscow: MEDpress-inform, 2009.- 224 p. (Rus.)
9. Gorilovskiy L. M., Zingerenko M. B. Chronic prostatitis // Treating doctor. -2003, № 7.-P. 4 – 8 (Rus.)
10. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in medical and biological researches with the use of Excel.- Kyiv: MORION, 2009.- 320 p. (Rus.)
11. Topolnyk V. H. Mathematical and statistical methods of researches [train aid is for the students of higher educational establishments. – Donetsk: DonNUET, 2009/- 176 p. (Ukr.)

Работа поступила в редакцию 09.01.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

В. Л. Подлубный

ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ, СОЦИАЛЬНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПСИХОГЕНЕЗЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ, СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ И СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ У РАБОЧИХ ОРГАНИЗОВАННОЙ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Summary. Podlubnyi V. L. **FEATURES OF INDUSTRIAL, SOCIAL AND BIOLOGICAL FACTORS IN THE PSYCHOGENESIS OF NEUROTIC, STRESS-RELATED AND SOMATOFORM DISORDERS HAVE WORKERS ORGANIZED INDUSTRIAL POPULATION.** - Zaporozhe State Medical University, Ukraine.- e-mail: psyhotip@gmail.com. In recent decades, Ukraine faces the progressive increase in the number of post-stress, psychogenic disorders. Special places among them belong to neurotic, stress-related and somatoform disorders of various organs and systems. But till now their diagnostic nuances among industrial workers are not completely recognized. This begs a number of clinical issues related to the multifactorial origin of mental disorders. A precise correlation analysis of industrial, social and biological factors important in psychopathogenesis of psychogenics has been done by the use of clinical-psychopathological and social-psychiatric methodological foundations. Occupational hazards, psychophysical overloads, duration of work under adverse conditions, multi-shift schedules as well as biological factors - female gender, age- have a predominant influence on the development of neurotic, stress-related and somatoform disorders among industrial workers. Less influence have social factors. The greatest risk of neurosis arises in labour of moderate severity, female gender, length of service 21 – 30 years, general labour experience 31 – 40 years, second-shift operation, 12-hour schedule and a workers' age of 40 - 49 years old.

Key words: neurotic, stress-related and somatoform disorders; industrial and biological factors; psychogenesis, social factors; industrial worker.

РЕФЕРАТ. Подлубный В. Л. **ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ, СОЦИАЛЬНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПСИХОГЕНЕЗЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ, СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ И СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПРОМЫШЛЕННЫХ РАБОЧИХ.** В последнее десятилетия в Украине отмечается прогрессивное возрастание количества постстрессовых, психогенных расстройств. Особое место среди них занимают невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства различных органов и систем. Однако остаются не распознанными в полной мере дифференциально-диагностические нюансы таковых среди работников промышленных предприятий. Последнее оставляет ряд клинических вопросов, связанных с мультифакториальностью происхождения вышеобозначенных психических расстройств. С помощью клинко-психопатологических и социально-психиатрических методологических основ, в исследовании проведен глубинный корреляционный анализ производственных, социальных и биологических факторов, играющих не последнее место в психопатогенезе психогений. Преимущественное влияние на развитие невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у работников промышленности оказывают: профессиональные вредности, психофизические перегрузки, длительность работы в неблагоприятных условиях, многосменный график; биологические факторы:

женский пол, возраст. Меньшее влияние имеют социально-бытовые факторы. Наибольший риск развития невротозов возникает при: труде средней степени тяжести, принадлежности к женскому полу, стаже работы на производстве 21 – 30 лет, общем трудовом стаже 31 – 40 лет, работе во 2-ю смену и 12-часовом графике, при возрасте работников от 40 до 49 лет.

Ключевые слова: невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства, производственные и биологические факторы, психогенез, социальные факторы, работники промышленных предприятий.

Реферат. В. Л. Підлубний. ОСОБЛИВОСТІ ВИРОБНИЧИХ, СОЦІАЛЬНИХ, БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ПСИХОГЕНЕЗІ НЕВРОТИЧНИХ, ПОВ'ЯЗАНИХ ЗІ СИТУАЦІЙ І СОМАТОФОРМНІ РОЗЛАДИ У РОБІТНИКІВ ПРОМИСЛОВОСТІ. В

ході дослідження групи осіб з невротичними, пов'язаними зі стресом і соматоформні розлади, відокремленої з організованою промисловою популяцією, виділено групи чинників, що приймають участь у психогенезі цих розладів: виробничі, біологічні та соціальні. Встановлено, що до розвитку даних розладів привертають такі виробничі фактори як: загальний трудовий стаж 31 – 40 років, стаж роботи в промисловості 21 – 30 років, праця середнього ступеня тяжкості, робота в 2-у зміну, 12-годинне чергування; біологічні чинники: приналежність до жіночої статі, вік 40 – 49 років; соціальні чинники: емоційне напруження і вища освіта.

Ключові слова: невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади, виробничі і біологічні фактори, психогенез, соціальні чинники, працівники промислових підприємств.

Невротические, связанные со стрессом (НСС) и соматоформные расстройства (СФР), которыми преимущественно определяется наблюдаемый рост психических расстройств, являются актуальной проблемой медицинской науки и практического здравоохранения [1 – 3].

Будучи широко распространёнными, они занимают значительную долю в структуре непсихотических психических расстройств. В условиях отсутствия квалифицированной психиатрической, психотерапевтической и психологической помощи, они приводят к расстройствам личности, вызывают коморбидные состояния, снижают качество жизни, трудоспособность, эффективность труда. Большое количество терапевтически резистентных, хронических их форм и в то же время несовершенство знаний о патогенезе заболевания обуславливают большую медико-социальную значимость проблемы [4 – 7].

В результате индустриализации, последних десятилетий, значительная часть трудоспособного населения, так или иначе, оказалась задействованной в промышленном производстве и соответственно, подвержена воздействию полиморфного спектра факторов, участвующих в психопатогенезе НСС и СФР. Рассматриваемые факторы формируют сложную систему взаимодействия, участвуя в психогенезе непсихотических психических расстройств, что, в контексте терапии данного контингента, требует индивидуально-конгруэнтного психотерапевтического модуля, учитывающего как воздействие на комбинацию патогенетических факторов, так и на персонологические особенности индивида.

В условиях тяжелого труда, постоянно растущего эмоционального напряжения, неблагоприятной социально-экономической ситуации, большое значение приобретает установление и коррекция факторов риска, устранение их отрицательного влияния, обуславливая значительную актуальность исследования непосредственной связи между производственными, биологическими и социальными факторами и профилем патологии для определения эффективных и целенаправленных индивидуальных оздоровительно-профилактических рекомендаций [8 – 10].

Поэтому целью исследования явилось выявление и изучение роли производственных, биологических и социальных факторов в психогенезе невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств.

Контингенты и методы. Исследование проводилось на базе Запорожской

областной клинической психиатрической больницы в период 2008 – 2011 гг. В группу обследованных вошли 982 работника промышленных предприятий, в возрасте 18 – 60 лет, проходившие психопрофилактические осмотры. Среди них выделены лица с различным уровнем психического здоровья. Одну из основных групп (ОГ) составили лица с НСС и СФР (F40 – F48 – 178 человек). В группу сравнения (ГС) включены практически здоровые лица с психической адаптацией (162 человека). Больные сравниваемых групп имели сходные возрастные, социально-бытовые и производственные характеристики, что делает возможным их сопоставление при клинико-эпидемиологическом анализе изучаемых психических расстройств.

Психическое состояние оценивалось в соответствии с критериями международной статистической классификации болезней (МКБ-10 и DSM-IV-R). Для достижения цели использованы клинико-эпидемиологический, клинико-психопатологический и статистический методы, в частности, критерий Фишера ($\varphi_{3,101}$). При оценке факторов психогенеза НСС и СФР учитывался относительный риск возникновения данных расстройств.

В качестве основного инструмента исследования применялась «Базисная карта для клинико-эпидемиологических исследований», включавшая в себя социально-демографические сведения, данные анамнеза, сведениями о различных формах производственных вредностей, связанных с особенностями труда, стажем работы, данными о наличии соматических заболеваний.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования выявлены и выделены следующие группы факторов, участвующих в психогенезе НСС и СФР: производственные факторы – трудовой стаж, сменность работы, вредные производственные факторы (температура, влажность воздуха, сквозняки, запыленность, уровень шума, недостаточная освещенность, токсические вещества); биологические факторы – пол, возраст, соматические заболевания; социальные факторы – образование, жилищные условия, факторы риска.

При анализе производственных факторов соотношение работников с разным трудовым стажем в ОГ и ГС выглядело следующим образом (табл. 1).

Как видно из табл. 2, в ОГ преобладали лица со стажем по специальности до 21 – 30 лет ($\varphi_{3,101} = 2,997$), а количество лиц со стажем по специальности до 10 лет было достоверно ($\varphi_{3,101} = 2,849$) ниже, чем в ГС.

Таблица 1

Структура группы основной и сравнения в зависимости от общего стажа

Общий трудовой стаж	ОГ N = 178 (%)	ГС N = 162 (%)	p 1 – 2
до 5 лет	5,62	14,19	p < 0,01
5 – 10 лет	14,61	14,81	p > 0,01
11 – 20 лет	28,65	37,65	p > 0,01
21 – 30 лет	28,65	22,23	p > 0,01
31 – 40 лет	22,47	11,12	p < 0,01

Достоверная разница в показателях отмечена у лиц с общим трудовым стажем 31 – 40 лет ($\varphi_{3,101} = 2,813$), при этом наименьшее количество лиц в ОГ с общим трудовым стажем до 5 лет ($\varphi_{3,101} = 2,859$).

Структура исследуемых групп в зависимости от стажа работы по специальности выглядела следующим образом (табл. 2).

Таблица 2

Структура ОГ и ГС в зависимости от стажа работы

Стаж работы в промышленности	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
до 5 лет	25,84	38,27	p < 0,01
5 – 10 лет	35,39	40,12	p > 0,01
11 – 20 лет	24,72	10,49	p < 0,01
21 – 30 лет	14,05	11,11	p > 0,01

Распределение работников ОГ и ГС в зависимости от вида труда выглядело следующим образом (табл. 3).

Таблица 3

Структура ОГ и ГС в зависимости от вида труда

Вид труда	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
Физический	23,03	23,46	p > 0,01
Умственный	9,55	13,58	p > 0,01
Смешанный	67,42	62,96	p > 0,01
Квалифицированный	93,82	93,88	p > 0,01
Не квалифицированный	6,18	6,12	p > 0,01
Легкий	1,69	9,88	p > 0,01
Средний	85,39	58,03	p < 0,01
Тяжёлый	12,92	32,09	p > 0,01

Установлено, что труд средней степени тяжести ($\varphi_{3,101} = 5,79$) более предрасполагал к развитию НСС и СФР, а лёгкий ($\varphi_{3,101} = 3,427$) и тяжёлый ($\varphi_{3,101} = 3,984$) труд, наоборот, снижал вероятность развития таких расстройств. Это, возможно, обусловлено тем, что лёгкий труд не предполагает значительной нагрузки, а работникам тяжёлого, как правило, создаются необходимые условия, снижающие психогенную нагрузку – особый режим труда и отдыха. Для лиц занятых трудом средней степени тяжести таких условий не предусматривают, что, вероятно и способствует возникновению нервных и физических перегрузок и срывов адаптации.

Результаты оценки количества лиц в ОГ и ГС в зависимости от графика сменности работы представлена в табл. 4.

Таблица 4

Структура групп основной и сравнения в зависимости от графика работы

График	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
1-я смена	32,59	29,48	p > 0,01
2-я смена	25,84	12,72	p < 0,01
3-я смена	7,30	31,79	p < 0,01
Суточное дежурство	3,93	10,4	p < 0,01
12-часовое дежурство	21,91	8,67	p < 0,01
Ненормированный день	8,43	6,94	p > 0,01

Наибольшее количество лиц с НСС и СФР работало в 2-е смены ($\varphi_{3,101} = 3,2$) и на 12-часовых дежурствах ($\varphi_{3,101} = 2,342$), наименьшее в 3-и смены ($\varphi_{3,101} = 6,649$) и суточных дежурствах ($\varphi_{3,101} = 3,163$). Даже с учётом того факта, что на промышленных производствах работа в 3 смены как и суточная встречается несколько реже, чем работа в 2-е смены и 12-часовые дежурства, можно предположить, что высокая частота встречаемости данного фактора в ОГ обусловлена воздействием его на процессы биоритмов вызывающие затруднение приспособления и формирование нервно-психического перенапряжения.

Анализ частоты встречаемости вредных производственных факторов у работников ОГ и ГС отражен в табл. 5.

Таблица 5

Частота встречаемости вредных производственных факторов в ОГ и ГС

Вредные производственные факторы	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
Повышенная температура воздуха	40,22	32,1	p > 0,01
Сквозняки, пониженная температура воздуха	47,49	43,83	p > 0,01
Повышенная влажность	13,97	21,6	p > 0,01
Повышенная запыленность	59,22	48,15	p > 0,01
Повышенный уровень шума	61,45	54,32	p > 0,01
Повышенная вибрация	26,26	24,69	p > 0,01
Недостаточная освещенность	36,87	25,93	p > 0,01
Токсические вещества	15,08	25,93	p > 0,01
Другие вредности	26,82	31,48	p > 0,01

Как видно из результатов, достоверной разности в частоте появления указанных факторов в ОГ и ГС не установлено. Следует отметить, что в ОГ, по данным опроса, санитарно-гигиенические условия труда как удовлетворительные оценивали 90,23% обследованных лиц, а в ГС – 81,17%, (p < 0,01). Следовательно, можно предположить, что работниками с НСС и СФР, фактор, санитарно-гигиенических условий труда не принимался во внимание, как значимый.

Анализ биологических факторов позволил установить следующие особенности (рис. 1)

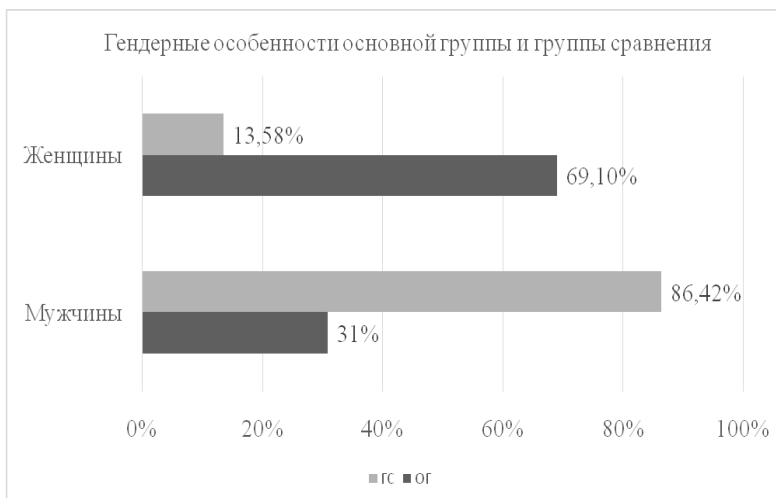


Рис 1. Гендерные особенности контингентов ОГ и ГС мужчин составляло 86,42%, женщин – 13,58%, поэтому вероятность возникновения НСС и СФР в ОГ была выше среди женщин

$$(\varphi_{3,101} = 3,984).$$

Мужчины в ОГ составили – 30,9%, женщины – 69,1%, в ГС количество

Возрастной пик лиц с НСС и СФР приходился на возрастную группу в 40-49 лет несколько снижаясь в возрастной группе 50 – 60 лет, что достоверно выше аналогичного показателя в группе сравнения ($p < 0,01$), и вероятно, связано со снижением компенсаторных возможностей организма и началом инволюционных изменений.

Возрастная структура обследованных лиц выглядела следующим образом (рис. 2):

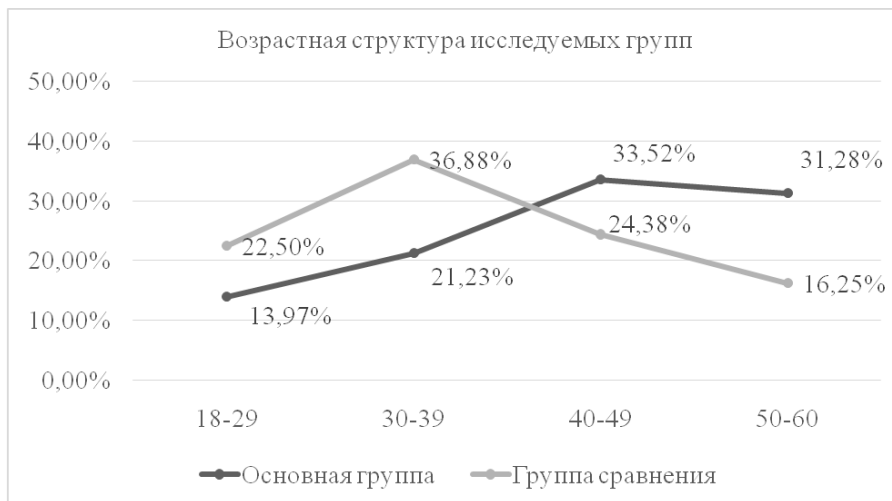


Рис. 2. Возрастная характеристика обследованных лиц ОГ и ГС

Как в ОГ, так и в ГС, установлено наличие коморбидных соматических расстройств (табл. 6).

Таблица 6

Коморбидная соматическая патология в группах лиц основной и сравнения

Соматические расстройства	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
Заболевания бронхолегочной системы	7,87	11,73	$p > 0,01$
Заболевания пищеварительного тракта	10,67	9,87	$p > 0,01$
Заболевания сердечно-сосудистой системы	9,55	9,26	$p > 0,01$
Заболевания опорно-двигательного аппарата	10,11	11,73	$p > 0,01$
Заболевания периферической нервной сист.	0,56	3,07	$p > 0,01$
Аллергические заболевания	11,78	6,17	$p > 0,01$
Другие заболевания	25,84	15,43	$p > 0,01$
Соматическое благополучие	23,62	32,74	$p > 0,01$

Следует также отметить, что 21,26% лиц ОГ находились на диспансерном наблюдении у других врачей, в ГС – 13,42%.

Как видно из представленных данных, достоверных различий в группах нет, следовательно, наличие коморбидной соматической патологии, диспансерное наблюдение у других врачей не являются самостоятельными факторами психогенеза исследуемых расстройств.

Результаты анализа социальных факторов представлены ниже. Так при анализе уровня образования установлено, что частота лиц высшим образованием достоверно выше ($p < 0,01$) в основной группе, чем в группе сравнения (табл. 7).

Уровень образования в ОГ и ГС

Образование	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
Неполное среднее образование	2,25	3,29	p > 0,01
Среднее образование	17,98	22,37	p > 0,01
Среднее специальное	36,52	41,45	p > 0,01
Неоконченное высшее	12,92	13,16	p > 0,01
Высшее	30,33	19,73	p < 0,01

Это может быть связано с повышением доли лиц интеллектуального труда, в группе с НСС и СФР, что в свою очередь, влечёт за собой необходимость переработки большого потока информации и обуславливает нервно-психическое перенапряжение, являясь фактором психогенеза этих расстройств.

В результате анализа жилищных условий не установлено достоверных различий в частоте исследуемых факторов (табл. 8).

Таблица 8

Характеристика жилищных условий в ОГ И ГС

Жилищные условия	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
Проживает один	6,74	7,98	p > 0,01
Проживает с семьей	93,26	92,02	p > 0,01
Собственная квартира	73,03	67,27	p > 0,01
Съемная квартира	1,68	11,52	p > 0,01
Общежитие	8,99	9,74	p > 0,01
Частный дом	15,73	11,52	p > 0,01

При этом 92,74% лиц ОГ и 93,51% лиц ГС оценивали свои жилищные условия как удовлетворительные. Так же в ОГ удовлетворительным своё финансовое положение считали 92,74%, а в ГС – 93,51%.

Отдельного внимания заслуживают биологические факторы, выявляемые как в ГС, так и в ОГ. Данные о выявленных факторах риска отражены в табл. 9.

Таблица 9

Факторы риска в ОГ И ГС

Фактор	ОГ N = 178(%)	ГС N = 162(%)	p 1 – 2
Курение	32,02	38,98	p > 0,01
Алкоголь	8,99	19,54	p < 0,01
Избыточный вес	16,85	17,28	p > 0,01
Эмоциональное напряжение	21,91	10,49	p < 0,01
Другие	20,22	13,71	p > 0,01

Исходя из частоты появления, как фактор, участвующий в психогенезе НСС и СФР, можно рассматривать только эмоциональное напряжение ($\varphi_{3,101} = 2,826$), которое, при длительном существовании, зачастую и является причиной срыва адаптации. Стоит отметить тот факт, что частота потребления алкоголя является фактором значительно реже встречающимся в ОГ ($\varphi_{3,101} = 2,564$), чем в ГС.

С целью более углубленной оценки влияния выявленных факторов на

возникновение НСС и СФР у обследованных, построения психотерапевтического и психопрофилактического модуля был проведен анализ относительных рисков их воздействия. Значения отношения шансов для всех факторов свидетельствуют о выраженной зависимости между их воздействием и повышением вероятности возникновения НСС и СФР, следовательно, все представленные далее факторы являются факторами риска развития исследуемой патологии (табл. 10).

Таблица 10

Показатели относительно риска возникновения НСС и СФР у работников промышленности

Выявленные факторы	Показатель относительного риска
Труд средней степени тяжести	5,73
Принадлежность к женскому полу	3,1
Стаж работы в промышленности 21 – 30 лет	2,6
Общий трудовой стаж 31-40 лет	2,45
Работа во вторую смену	2,44
Возраст от 40 до 49 лет	2,35
12-часовое дежурство	2,17
Эмоциональное напряжение	1,79
Высшее образование	1,69

Таким образом, наибольшей значимостью обладает фактор «труд средней степени тяжести», воздействие данного фактора увеличивает риск развития НСС и СФР в 5,73 раза. В 3 раза повышает риск развития данных расстройств принадлежность к женскому полу. Более чем в 2 раза выше риск развития данной патологии при наличии таких факторов как: общий трудовой стаж до 31 – 40 лет, стаж работы в промышленности 21 – 30 лет, работа во 2-ю смену и 12-ти часовые дежурства, возраст работников от 40 до 49 лет. Наименее значима роль таких факторов, как эмоциональное напряжение и наличие высшего образования.

Выводы:

1. Среди многообразия изученных факторов риска, преимущественное влияние на развитие НСС и СФР оказывают производственные факторы: профессиональные вредности, психофизические перегрузки, длительность работы в неблагоприятных условиях, многосменный график работы, а также биологические факторы: женский пол, возраст. Несколько меньшее влияние имеют социально-бытовые факторы.

2. Наибольший риск развития НСС и СФР у работников промышленности, возникает при воздействии следующих факторов: труд средней степени тяжести (в 5,73 раза), принадлежность к женскому полу (в 3,1 раза), стаж работы на производстве 21 – 30 лет (в 2,6 раза), общий трудовой стаж 31 – 40 лет (в 2,45 раза), работа во 2-ю смену и 12 часовой график (в 2,77 и 2,17 раза), возраст работников от 40 до 49 лет (в 2,35 раза).

3. Проведенное исследование позволяет прогнозировать риски развития НСС и СФР у работников промышленности, учитывая воздействие производственных, биологических и социальных факторов, а также разработать практические рекомендации комплексной профилактики и лечения.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в изучении данных о клинической структуре этих расстройств, а так же рисках их возникновения при воздействии различных производственных, биологических и социальных факторов с целью разработки системы комплексной профилактики и лечения НСС и СФР у работников промышленности.

Литература:

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях / Ю. А. Александровский // Психиатрия и психофармакология.

– 2002. – Т. 4, № 1. – С. 4 – 7.

2. Никифоров А. С. Неврозы / А. С. Никифоров // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1998. – Вып. 11. – С. 33 – 37.

3. Social cognition and levels of personality organization in patients with somatoform disorders: a case-control study / J. A. Koelen, E. H. Eurelings-Bontekoe, S. A. van Broeckhuysen-Kloth [et al.] // Journal of Nervous and Mental Diseases. – 2014. Vol. 202, is. 3. – P. 217 – 223.

4. Айрапетянц М. Г. Некоторые итоги и перспективы изучения патогенеза неврозов / М. Г. Айрапетянц // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1992. – Т. 42, Вып. 5. – С. 885 – 889.

5. Александров А. А. Личностно-ориентированные методы психотерапии / А. А. Александров. – СПб.: Речь, 2000. – 240 с.

6. Мясищев В. Н. Некоторые теоретические и практические выводы из изучения 1000 больных отделения неврозов / В. Н. Мясищев, Б. Д. Карвасарский // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1967. – Т. LXVII, Вып. 6. – С. 897 – 900.

7. Снежневский А. В. Руководство по психиатрии /А. В. Снежневский, М. Е. Вартанян, К. К. Монахов. – М.: Медицина, 1983. – Т.1 – 480 с.

8. Evans D. L. Mood disorders and medical illness: a major public health problem / D. L. Evans, D. S. Charney // Biological Psychiatry. – 2003. – Vol. 54, №3. – P. 177 – 180.

9. Десятников В. Ф. Особенности распространенности неврозов среди различных групп городского населения / В. Ф. Десятников // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1974. – Т. 74, Вып. 11. – С. 1685 – 1688.

10. Obsessive-compulsive disorder: diagnostic and treatment issues / D. S. Stein, D. Denys, A. T. Gloster [et al.] // Psychiatric clinics of North America. – 2009. – 32. – P. 665 – 685.

References

1. Alexandrovsky Yu. A. Border psychic disorders at somatic diseases // Psychiatry and Psychopharmacology. – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 4 – 7 (Rus.).

2. Nikiforov A. S. Neuroses // S. S. Korsakov J. Neurology. – 1998. – Iss. 11. – P. 33 – 37 (Rus.).

3. Social cognition and levels of personality organization in patients with somatoform disorders: a case-control study / J. A. Koelen, E. H. Eurelings-Bontekoe, S. A. van Broeckhuysen-Kloth [et al.] // Journal of Nervous and Mental Diseases. – 2014. Vol. 202, is. 3. – P. 217 – 223.

4. Iyrapetiyani M. G. Some final results and perspectives of neuroses pathogenesis study // I. P. Pavlov J. Higher Neural Activity. – 1992. – Vol. 42, Iss. 5. – P. 885 – 889 (Rus.).

5. Alexandrov A. A. Personally-oriented methods of psychotherapy. – St. Petersburg: Rech, 2000. – 240 p. (Rus.).

6. Miasishchev V. N. Some theoretical and practical conclusions after study of 1000 patients from the unit of neuroses // S. S. Korsakov J. Neurology and Psychiatry. – 1967. – Vol. LXVII, Iss. 6. – P. 897 – 900 (Rus.).

7. Snezhnevsky A. B. Guideline on psychiatry. – Moscow: Medicine, 1983. – Vol.1 – 480 p. (Rus.).

8. Evans D. L. Mood disorders and medical illness: a major public health problem / D. L. Evans, D. S. Charney // Biological Psychiatry. – 2003. – Vol. 54, №3. – P. 177 – 180.

9. Desiatnikov V. F. Peculiarities of neuroses prevalence in different groups of urban population // S. S. Korsakov J. of Neurology and Psychiatry. – 1974. – Vol. 74, Iss. 11. – P. 1685 – 1688 (Rus.).

10. Obsessive-compulsive disorder: diagnostic and treatment issues / D. S. Stein, D. Denys, A. T. Gloster [et al.] // Psychiatric clinics of North America. – 2009. – 32. – P. 665 – 685.

Работа поступила в редакцию 11.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

С. О. Самойлова

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗГОРТУВАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

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

Summary. Samoylova S. O. **CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS SYSTEM COAGULATION LINK CHANGES IN HYPERTENSION PATIENTS ALONG WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.** – A. A. Bogomolets National Medical University.- Kiev, Ukraine. Abnormalities of hemostasis system have considerable influence on mechanism of disease and complications occurrences in arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary diseases patients. 62 patients have been determined to determine coagulative activity of blood. There were 15 healthy persons (control group), 15 patients with AH without COPD, 17 patients with AH and accompanying COPD and 15 patients with COPD of II-III stages. Comorbid course of hypertension and COPD led to imbalance of blood clotting, which shows a tendency towards anticoagulation of aPTT assay in conjunction with the distinct trend for activation of blood's final phase of coagulation. Final phase of thrombogenesis activation was discovered, which showed its significant increase in fibrinogen and SFMC levels in all groups under examination. These levels were significantly higher than those in the control group, even after treatment, unlike any other blood clotting indicators.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, coagulative activity of blood.

Реферат. Самойлова С. О. **ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.** – Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев. Нарушения в системе гемостаза оказывают серьезное влияние на течение заболевания и наличие осложнений у больных гипертонической болезнью и хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Цель: изучить состояние свертывающего звена системы гемостаза у больных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ и установить изменения его показателей после проведенного лечения. Было обследовано 62 пациента: 15 практически здоровых (контроль), 15 больных с ГБ без ХОБЛ, 17 пациентов с ГБ и сопутствующей ХОБЛ и 15 больных с ХОБЛ II-III степени. Отмечено, что коморбидное течение ГБ и ХОБЛ приводит к дисбалансу системы свертывания крови, который проявляется склонностью к гипокоагуляции в тесте АЧТВ совместно с выраженной активацией конечной фазы свертывания. Была выявлена активация конечной фазы тромбообразования, что проявляется достоверным повышением содержания фибриногена и РФМК, уровень которых остается значительно выше, чем в контроле даже после проведенного лечения, в отличие от других показателей свертывания крови. Данное изменение имело место во всех группах обследованных больных.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хронические обструктивные болезни лёгких, гемостаз, коагуляционный гемостаз.

Реферат. Самойлова С. О. **ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗГОРТУВАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ.** – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ. Порушення в системі

гемостазу мають значний вплив на перебіг захворювання та наявність ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічні обструктивні захворювання легень. З метою визначення стану коагуляційної ланки гемостазу нами було обстежено 62 хворих: 15 практично здорових (контроль), 15 хворих на ГХ без ХОЗЛ, 17 хворих на ГХ з супутньою ХОЗЛ та 15 пацієнтів з ХОЗЛ II-III ступеня. Нами визначено, що коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ призводить до розбалансування в системі згортання крові, яке проявляється схильністю до гіпокоагуляції в тесті АЧТЧ, яке поєднується з вираженою активацією кінцевої фази згортання крові. У результаті дослідження виявлено активацію кінцевої фази тромбоемболічного процесу, яка у всіх групах проявляється достовірним збільшенням вмісту фібриногену та РФМК, рівень яких залишається значно вищим за контроль навіть після проведеного лікування, на відміну від інших показників згортання крові.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень, гемостаз, коагуляційний гемостаз.

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) – одне з найпоширеніших захворювань у світі, адже близько 40 % дорослого населення має підвищений артеріальний тиск. Вона відіграє значну роль у формуванні структури захворюваності і смертності. Це зумовлено як широким розповсюдженням цього захворювання, так і тим, що ГХ є найважливішим фактором ризику основних серцево-судинних катастроф – інфаркту міокарда і мозкового інсульту. Серед серцево-судинних хвороб гіпертензія займає одне з перших місць по частоті різних тромбоемболічних ускладнень та інших порушень гемостазу, в зв'язку з чим особливо важлива інформація про стан системи гемостазу у таких хворих для надійних критеріїв ефективності застосовуваної терапії. [4, 5, 9, 10, 11]

На сучасному рівні соціально - економічних умов та етапі розвитку клінічної медицини велика увага приділяється вивченню особливостей перебігу та лікуванню коморбідних станів, коли поєднуються декілька захворювань, зокрема, серцево-судинної системи та органів дихання. Для такого міксту є об'єктивні передумови: єдність низки патогенетичних механізмів, наявність загальних факторів ризику (в першу чергу паління), маніфестні ознаки захворювань.

В останні десятиліття в різних країнах світу спостерігається значне зростання хворих з такою констеляцією хвороб, як гіпертонічна хвороба та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Наявність супутньої артеріальної гіпертензії підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та має негативний вплив на перебіг ХОЗЛ. [2, 9, 15, 17]

У всьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення. Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин смертності, постійно збільшується. Так, у 1990 році ХОЗЛ була на 6-му місці серед причин смертності, до 2020 року переміститься на 3-тє місце. На ХОЗЛ страждає від 8 до 22 % дорослих у віці 40 років і більше. [6]

Існують різні погляди на патогенетичні взаємини ХОЗЛ та гіпертонічної хвороби: одні вчені вважають, що обидва захворювання розвиваються незалежно одне від одного під впливом факторів ризику, інші - що ХОЗЛ є причиною розвитку ГХ, до того ж деякими вченими така ГХ розглядається як симптоматична. [1, 8]

Вияв особливостей регуляторних механізмів плазматичного гемостазу у хворих на ГХ з ХОЗЛ має теоретичний і практичний інтерес, оскільки дасть змогу, з одного боку, встановити їх взаємозв'язок з клінічними проявами і таким чином прогнозувати виникнення і розвиток ускладнень, а з іншого – розробити додаткові діагностичні, лікувальні, профілактичні підходи до ведення даної категорії хворих.

Проблема поєднання цих двох прогностично складних станів, все частіше потрапляє до уваги клініцистів і науковців. Але в літературі недостатньо є даних про стан коагуляційної ланки гемостазу у хворих артеріальною гіпертензією, ускладненою ХОЗЛ. Патогенез тромботичних ускладнень при цих патологіях до кінця не в'яснений.

Таким чином, розробка методів діагностики стану згортання крові пацієнтів на ГХ в поєднанні з ХОЗЛ, є актуальною науковою проблемою сучасної терапії, вирішення якої є важливим питанням.

Мета. Визначити стан коагуляційної ланки гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень і встановити

зміни їх показників після проведеного лікування.

Матеріали і методи. У ході дослідження нами було обстежено 62 хворих: 15 практично здорових (контроль), 15 хворих на ГХ без ХОЗЛ (І група), 17 хворих на ГХ з супутньою ХОЗЛ (ІІ група) та 15 пацієнтів з ХОЗЛ ІІ-ІІІ ступеня (ІІІ група). Первинне обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого, результати лікування оцінювали після двотижневого курсу терапії. Серед обстежених хворих чоловіків було 36, жінок – 26. Середній вік хворих становив $51,7 \pm 1,2$ років. Найбільше хворих було у вікових групах 40-49, 50-59 та 60-69 років (22,5%, 50% та 20% відповідно).

Вивчення коагуляційного гемостазу здійснювали шляхом визначення спеціальних лабораторних методів (для вирішення поставлених задач): активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (Фг), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК). Забір крові, який проводили після 12-годинного голодування, відповідав усім вимогам до взяття крові на коагулологічні дослідження. А також статистичні методи для обробки отриманих даних.

Хворим на ГХ призначався один або два гіпотензивних препарати: амлодипін по 10 мг 1 раз на добу та/або лізиноприл по 10 мг 1 раз а добу. Лікування ХОЗЛ проводили згідно локальних протоколів. [6]

Результати та обговорення

У групі хворих на ГХ до початку лікування спостерігалось скорочення всіх показників коагуляційного гемостазу: ПТЧ – на 10% ($p < 0,05$), МНВ – на 5,1% ($p > 0,05$), АЧТЧ – на 12,3% ($p > 0,05$), ТЧ – на 7,5% ($p > 0,05$), а також підвищення рівня фібриногену на 34,5% ($p < 0,001$) та РФМК в 4,5 рази ($p < 0,001$), що свідчить про прискорення процесів згортання крові одразу в трьох ланках: скорочення періодів генерації активного тромбіну за внутрішнім та зовнішнім механізмами при одночасній активації процесів фібриногенезу (фактору Іа і фібрину).

У групі хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ АЧТЧ, який відповідає інтенсивності тромбогенезу за внутрішнім механізмом згортання крові, подовжувався на 15,4% у порівнянні з контролем ($p < 0,01$), рівень фібриногену підвищився на 56,5% ($p < 0,001$) та РФМК в 5,6 рази ($p < 0,001$), в той час як ПТЧ, МНВ, ТЧ достовірно не відрізнялися від контролю.

Аналіз показників згортувальної ланки системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ показав скорочення ТЧ на 10,3% ($p < 0,05$), підвищення рівня фібриногену на 43% ($p < 0,001$) та РФМК в 5,5 разів ($p < 0,001$) та відсутність достовірних змін показників АЧТЧ, ПТЧ, МНВ.

Достовірно підвищення рівня фібриногену спостерігалось у всіх групах хворих у порівнянні з контролем, а саме на 34,5% ($p < 0,001$) у пацієнтів з ГХ, 56,5% ($p < 0,001$) при поєднаній патології та на 43% ($p < 0,001$) у хворих на ХОЗЛ. Рівень РФМК був також достовірно підвищений у всіх пацієнтів: в 4,5 рази ($p < 0,001$) у хворих на ГХ, в 5,6 разів ($p < 0,001$) у хворих на ГХ в поєднанні з ХОЗЛ та в 5,5 разів при ХОЗЛ ($p < 0,001$).

При порівнянні показників згортання крові між всіма групами хворих спостерігалась наступна ситуація. У пацієнтів з ГХ АЧТЧ на 31% коротший ($p < 0,05$) в порівнянні з пацієнтами з поєднаною патологією, а рівень фібриногену нижчий на 16% ($p < 0,05$). При порівнянні показників згортання у пацієнтів з ХОЗЛ та при поєднаній патології, достовірної різниці не спостерігається. (табл. 1).

При повторному обстеженні системи гемостазу через 2 тижні після проведеного лікування найбільш значущі зміни були знайдені нами у кінцевій ланці згортання крові. (Рис.1) Так, рівень фібриногену у групі пацієнтів, хворих на ГХ знизився на 10,2% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів з поєднаною патологією – на 14% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів з ХОЗЛ – на 8,4% ($p > 0,05$). У всіх групах цей показник зсунувся в бік нормальних значень, проте їх значення залишалися вищими за групу контролю.

Достовірних змін зазнали також показники вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), які змінились у всіх досліджуваних групах. При цьому, у пацієнтів із ГХ РФМК змінились на 35% ($p < 0,01$), у пацієнтів з ХОЗЛ – на 40,8% ($p < 0,01$), у пацієнтів з поєднаною патологією – на 34,4% ($p < 0,01$). Але слід зазначити, що вміст РФМК залишався значно вищим за групу контролю, що свідчить про збереження схильності до тромбофілії та схильності до активації заключної ланки згортання крові (фібриноутворення) у вказаного контингенту хворих.

Таблиця 1

Показники згортувальної ланки системи гемостазу на початку лікування в різних групах хворих

Показник	Контроль	Пацієнти з ГХ (1)	Пацієнти з ГХ+ ХОЗЛ (2)	Пацієнти з ХОЗЛ (3)	Р 1-2	Р 2-3
АЧТЧ, с	29,98±2,6	26,3±5,7	34,6±5,7**	31,56±5,6	<0,01	>0,05
ПТЧ, с	19,21±1,03	17,31±2,0*	18,08±2,07	19,7±1,68	>0,05	>0,05
МНВ	0,97±0,08	0,92±0,12	0,9±0,14	0,98±0,13	>0,05	>0,05
ТЧ, с	10,7±0,56	9,9±1,3	10,99±1,58	9,6±1,05*	>0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	2,9±0,41	3,9±0,41***	4,54±0,42***	4,15±0,83***	<0,01	>0,05
РФМК, г/л*10 ⁻²	4,14±0,43	20,16±6,6***	23,5±6,7***	22,8±7,3***	>0,05	>0,05

Примітки:

* – достовірність змін по відношенню до групи контролю.

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, p1-2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ГХ і хворих з поєднаною патологією; p2-3 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ХОЗЛ і хворих з поєднаною патологією.

Певних змін зазнали також показники ТЧ, але вони були несуттєві та максимально наблизилися до контрольних значень. Змін з боку ПТЧ, МНВ, які відображають зовнішній шлях згортання крові знайдено не було. Показник АЧТВ, якій відтворює внутрішній шлях згортання крові достовірно змінився в групі хворих с поєднаною патологією, а саме знизився на 9% (p<0,05), в інших групах його зміни були не достовірними в порівнянні з даними до та після лікування. (табл. 2).

Таблиця 2

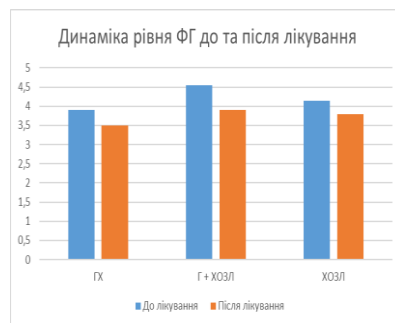
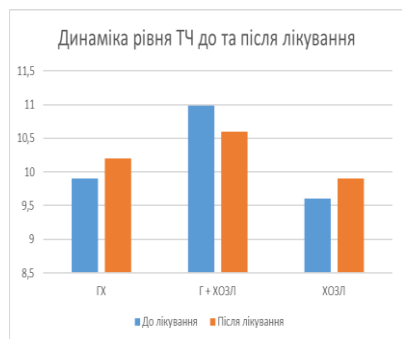
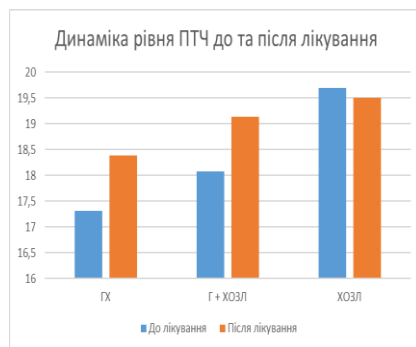
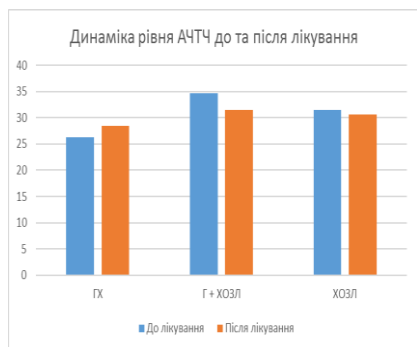
Показники згортувальної ланки системи гемостазу в різних групах хворих після проведеного лікування

Показник	Контроль	Пацієнти з ГХ (1)	Пацієнти з ГХ+ ХОЗЛ (2)	Пацієнти з ХОЗЛ (3)	Р 1-2	Р 2-3
АЧТЧ, с	29,98±2,6	28,4±3,6	31,5±1,97	30,6±4,5	<0,05	>0,05
ПТЧ, с	19,21±1,03	18,38±1,5	19,14±2,0	19,5±1,38	>0,05	>0,05
МНВ	0,97±0,08	0,94±0,1	0,97±0,11	1,1±0,1	>0,05	>0,05
ТЧ, с	10,7±0,56	10,2±0,7	10,6±1,2	9,9±0,85*	>0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	2,9±0,41	3,5±0,3***	3,9±0,2***	3,8±0,4***	<0,05	>0,05
РФМК, г/л*10 ⁻²	4,14±0,43	13,1±4,5***	15,4±5,2***	13,5±4,1**	>0,05	>0,05

Примітка: * – достовірність змін по відношенню до групи контролю.

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, p1-2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ГХ і хворих з поєднаною патологією; p2-3 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ХОЗЛ і хворих з поєднаною патологією.

У раніше проведених дослідженнях було вказано, що у інгібіторів АПФ та антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду справляють позитивний вплив на систему згортання крові. Зокрема було вказано на їх протизапальний ефект, який може відобразитися у зниженні вмісту фібриногену. Звертаємо увагу, що найбільших змін в нашому дослідженні зазнала саме кінцева ділянка системи згортання крові, а саме фібриноутворення, що може бути пояснено даним впливом антигіпертензивного лікування та обмеженістю часу спостереження (2 тижні стаціонарного лікування). Це є плейотропними ефектами даних груп препаратів та для їх більш детального виявлення необхідний довший період спостереження.



Примітка:

* - достовірність різниці показників між групами хворих до і після

Рис. 1. Динаміка показників коагуляційного гемостазу в різних групах хворих в процесі лікування

Висновки

1. Для хворих на ГХ II стадії характерна активація всіх ланок згортання крові з переважною активацією зовнішнього шляху згортання, про що свідчить вкорочення показника ПТЧ на 10% ($p < 0,05$) та прискоренням кінцевих етапів утворення кров'яного згустку, свідченням чого є збільшення вмісту фібриногену на 34,5% ($p < 0,001$) та РФМК в 4,5 рази ($p < 0,001$) відносно контролю.

2. У хворих на ХОЗЛ II-III стадії найбільші зміни в згортаючій системі крові фіксуються збоку внутрішнього шляху згортання крові, а саме кінцевих ланок тромбоутворення, про що свідчить статистично значуще вкорочення ТЧ на 10,3% ($p < 0,05$), підвищення рівня фібриногену на 43% ($p < 0,001$) та РФМК в 5,5 разів ($p < 0,001$) відносно контрольних груп.

3. Коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ призводить до розбалансування в системі згортання крові, яке проявляється схильністю до гіпокоагуляції в тесті АЧТЧ (подовження на 15,4% ($p < 0,01$), яке поєднується з вираженою активацією кінцевої фази згортання крові (підвищення фібриногену на 56,5% ($p < 0,001$) та РФМК в 5,6 рази ($p < 0,001$)).

4. Для категорії хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ II-III ступеня та їх поєднання характерна активація кінцевої фази тромбоутворення, яка у всіх групах проявляється достовірним збільшенням вмісту фібриногену та РФМК, рівень яких залишається значно

вищим за контроль навіть після проведеного лікування, на відміну від інших показників згортання крові.

5. Проведене комплексне лікування ГХ і ХОЗЛ з використанням антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду та інгібіторів АПФ сприяє покращенню показників згортання крові з максимальним впливом на рівень фібриногену та РФМК в усіх досліджуваних групах.

Літератури

1. Болокадзе Є. О. Особливості діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ на сучасному етапі / Є.О. Болокадзе // Медицина сьогодні і завтра. - 2014. - N1. - С. 59 - 62.
2. Гаврисюк В. К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения / В. К. Гаврисюк //Український пульмонологічний журнал. - 2009. - N2. - С. 7 – 11.
3. Кваша О. О. До проблеми вторинної профілактики артеріальної гіпертензії / О. О. Кваша, О. В. Малацківська // Охорона здоров'я України. – 2005. – № 3 - 4. – С. 36 - 40.
4. Мойсеєнко В. О. Вегетативний гомеостаз і порушення гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією на тлі ураження нирок / В. О. Мойсеєнко // Практикуючий лікар. - 2014. - N 3. - С. 92 - 94.
5. Наказ № 384 від 24.05.2012 р. МОЗ України "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів і стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії".
6. Наказ МОЗ України від 16.04.2014 № 270 "Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України" № 555 від 27 червня 2013 року "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень".
7. Нетяженко В. З. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування / В.З. Нетяженко // Вид. 2, доп., Ч. 1. – К., 2005. – С. 145–165.
8. Привалова Е. В. Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Е. В. Привалова, Т. В. Вавилова, Н. А. Кузубова //Пульмонология. - 2010. - N 2. - С. 40 – 45.
9. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью/ М. З. Буй, А. Ю. Лебедева, И. Г. Гордеев, Н. А. Волон, Е. О. Таратухин //Российский кардиологический журнал. - 2013. - N5. - С. 6 – 11.
10. Сірик В. О. Зміни функціональної активності тромбоцитів і системи гемостазу у пацієнтів із різним ступенем артеріальної гіпертензії/ В. О. Сірик //Медицина сьогодні і завтра. - 2010. - N 1. - С. 82 – 87.
11. Строгий В. В. Гемостаз у подростков с артериальной гипертензией/ В. В. Строгий, Т. Н. Войтович // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2011. – Т. 90, N 5. - С. 19 - 24
12. Системний підхід до вивчення білок-білкових взаємодій при порушеннях гемостазу/ Н. К. Кравченко, Т. Б. Вовк, Н. Г. Ракша, О. М. Савчук, Л. І. Остапенко – К.:ТОВ «НВП «Інтерсервіс» - 2015. - 195 с.
13. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико - биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 384 с.
14. Frank C. Scirba Inflammation in COPD / C. Scirba Frank // [Medscape Pulmonary Medicine](#). - 2005 -№3.- P. 12
15. Hurst J. R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto //N. Engl. J. Med. – 2010. - Vol.363. - P. 1128 - 1138.
16. Mathers C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. / C. D Mathers, D. Loncar// PLoS Med.-2006.-Vol. 3. - P.442.
17. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker (s) for disease activity needed—urgently / J. Vestbo, S. Rennard // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 863 - 364.

References

1. Bolokadze E. O. Peculiarities of the diagnosis and prognosis of COPD at present / E.O. Bolokadze // *Medicine today and tomorrow*. - 2014. - N1. - P. 59-62 (Ukr).
2. Gavrisyuk, V.K. Systemic manifestations of COPD: Clinical Features, diagnosis and of treatment / V.K. Gavrisyuk // *Ukrainian pulmonological journal*. - 2009. - N2. - P. 7 (Rus.)
3. Kvasha, O.O. The problem of secondary prevention of hypertension / O.O.Kvasha, O.V. Malatskivska // *Ukrainian health care*. – 2005. – № 3-4. – P. 36-40 (Ukr.).
4. Moiseenko, V. O. Vegetative homeostasis and violations of hemodynamics in patients with arterial hypertension against the background of kidney damage/ V.O Moiseenko // *Практикуючий лікар*. - 2014. - N 3. - P. 92-94(Ukr.)
5. Order number 384 of 24.05.2012 p. Ministry of Health of Ukraine "On approval and introduction of medical and technological documents and standardization of medical care in hypertension." (Ukr.)
6. MOH Ukraine of 16.04.2014 № 270 " On Amendments to the Ministry of Health of Ukraine " № 555 of 27 June 2013 " On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of care in chronic obstructive pulmonary disease. " (Ukr.)
7. Netiazhenko, V.Z. Classification of internal medicine. Diagnostic measures and treatment algorithms. / V.Z. Netiazhenko // Edition. 2, added., Part. 1. – K., 2005. – P. 145–165 (Ukr.)
8. Privalova, E.V. Platelet dysfunction in patients with long-term smokers with chronic obstructive pulmonary disease / E. V. Privalova, T. V. Vavilova, N. A. Kuzubova // *pulmonology*. - 2010. - N 2. - P. 40-45 (Rus.)
9. Communication and heart rate variability parameters of the hemostatic system in patients with coronary heart disease complicated with chronic heart failure / M.Z. Byy, A.J. Lebedeva, I.G. Gordeev, N.A. Volov, E.O. Taratuhin // *Russian Cardiology Journal*. - 2013. - N5. - P. 6-11(Rus.)
10. Siryk, V.O. Changes in functional activity of platelets and hemostasis system in patients with varying degrees of hypertension / V. O. Siryk // *Medicine today and tomorrow*. - 2010. - N 1. - C. 82-87 (Ukr.)
11. Strogiiy, V.V. Hemostasis in adolescents with arterial hypertension / V. V. Strogiiy, T.N.Voitovich // *Pediatrics. Journal named after G.N.Speranskii* - 2011. - Vol 90, N 5. - P. 19-24 (Rus.)
12. The systems approach to the study of protein-protein interactions in disorders of hemostasis / N.K. Kravchenko, T.V. Vovk, N.G. Raksha, O.M. Savchuk, L.I. Ostapenko – K.:LTD «NVP «Interservis» - 2015. - 195p.(Ukr.)
13. Trukhacheva, N.V. Mathematical Statistics in biomedical research with application of package Statistica / N.V. Trukhacheva // M.: EOTAR-Media, 2012. -384 p. (Rus.)
14. Frank C. Scirba Inflammation in COPD / C. Scirba Frank // [Medscape Pulmonary Medicine](#). 2005 -№3. - P. 12
15. Hurst J.R.. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto // *N. Engl. J. Med.* – 2010. - Vol.363. - P. 1128-1138.
16. Mathers, CD. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. / CD Mathers, D. Loncar// *PLoS Med.*-2006.-Vol. 3.-P.442.
17. Vestbo, J. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker (s) for disease activity needed—urgently / J. Vestbo, S. Rennard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 863-364.

Работа поступила в редакцию 12.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

М. Э. Запольский¹, М. Н. Лебедюк², Н. Б. Прокофьева², В. В. Соломаха³

РОЛЬ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Одесский областной кожно-венерологический диспансер;

² Одесский национальный медицинский университет;

³ Городская клиническая больница № 11, г. Одесса.

Summary. Zapolskiy M. E., Lebediuk M. N., Prokofyeva N. B., Solomaha V. V. **THE ROLE OF HERPETIC INFECTION IN PROGRESSION OF PROSTATIC GLAND CHRONIC INFLAMMATION.** - *Odessa Regional Dispensary for Dermatology and Venerology; Odessa National Medical University; Municipal Clinical Hospital №11, Odessa.* – e-mail: mirranster@gmail.com. The article discusses the etiopathogenesis of herpesvirus infections, triggers of recurrence of the disease, particularities of inflammation of the external genitalia and the pelvic organs of herpesviral etiology in men. The study involved 78 men aged 25 to 53 years, suffering from recurrent genital herpes. In 38 (48.7%) patients chronic urethroprostatitis associated with herpesvirus infection was diagnosed. These patients were divided into two groups: main (20 patients) and control (18 patients). The patients of the main group received complex treatment including Neovir, Valacyclovir, macrolide antibiotic and suppositories with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Control group of patients received Valacyclovir, macrolide antibiotics and suppositories with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A comparative evaluation of the efficiency of complex treatment of urethroprostatitis with the addition to basic therapy of Neovir was carried out. The clinical and laboratory effectiveness of the proposed treatment regimen, which involved the elimination of symptoms of the common asthenia, accelerating of clinical recovery and stabilization of the immune parameters of this category of patients was proved.

Key words: herpes virus infection, chronic prostatitis, neovir

Реферат. Запольский М. Э., Лебедюк М. Н., Прокофьева Н. Б., Соломаха В. В. **РОЛЬ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.** В статье рассмотрены вопросы этиопатогенеза герпесвирусных инфекций (ГВИ), провоцирующие факторы рецидивов заболевания, особенности воспалительных процессов наружных половых органов и органов малого таза ГВ этиологии у мужчин. Обследовано 78 мужчин в возрасте от 25 до 53 лет, страдающих рецидивирующим генитальным герпесом. У 38 (48,7%) пациентов диагностирован хронический уретропростатит, ассоциированный с ГВИ. Проведена сравнительная оценка эффективности комплексного лечения уретропростатита с добавлением к базисной терапии препарата *неовир*. Доказана клинико-лабораторная эффективность предложенной схемы лечения, которая выражалась в устранении симптомов общей астенизации, ускорении клинического выздоровления, стабилизации иммунных показателей данной категории пациентов.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, хронический простатит, неовир

Реферат. Запольский М. Э., Лебедюк М. Н., Прокофьева Н. Б., Соломаха В. В. **РОЛЬ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ.** У статті розглянуті питання етіопатогенезу герпесвірусних інфекцій (ГВІ), провокуючі фактори рецидивів захворювання, особливості запальних процесів зовнішніх статевих органів та органів малого таза ГВ етіології у чоловіків. Обстежено 78 чоловіків віком від 25 до 53 років, які страждають на

рецидивующий генитальным герпес. У 38 (48,7%) пациентов диагностировано хроничний уретропростатит, асоційований з ГВІ. Проведена порівняльна оцінка ефективності комплексного лікування уретропростатиту з додаванням до базової терапії препарату *неовір*. Доведено клініко-лабораторну ефективність запропонованої схеми лікування, що виражалось в усуненні симптомів загальної астенизації, прискоренні клінічного одужання, стабілізації імунних показників даної категорії пацієнтів.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, хроничний простатит, неовір

Герпетическая инфекция представляет собой актуальную проблему здравоохранения, обусловленную очень высоким уровнем пораженности населения, крайне разнообразной клинической картиной и частыми рецидивами [3]. Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции (рецидивирующее течение). Последнюю иногда рассматривают как «медленный» вирусный процесс – постепенно прогрессирующее заболевание с исключительно длительным латентным периодом [2, 5, 6].

При попадании вируса в организм инфекционный процесс может протекать по нескольким направлениям:

- первичное поражение – острая воспалительная реакция с поражением кожи, слизистых оболочек или внутренних органов (характерно для всех видов герпесвирусных инфекций);
- латентное течение – находящийся в организме вирус долгое время не проявляется клинически. Возможны лишь слабовыраженные симптомы, проходящие сами собой (характерно для всех видов герпесвирусных инфекций);
- рецидивирующее течение – периоды рецидивов заболевания сменяются более или менее длительными периодами ремиссий (наиболее типично для HSV-1, HSV-2, CMV, VZV);
- течение по типу медленной инфекции – медленно прогрессирующее заболевание с постепенно (иногда годами) нарастающими клиническими проявлениями (наиболее характерно для: CMV, HHV-6, HHV-7, EBV, HHV-8) [2].

Герпетические инфекции участвуют в канцерогенезе, вызывают острые, подострые и хронические энцефалиты, синдром хронической усталости, рассматриваются как пусковой фактором эндотелиального повреждения при атеросклерозе, влияют на течение беременности, обладают мутагенными свойствами [2, 5, 9, 10, 11].

Метаморфоз клеток, пораженных вирусом герпеса, связан с формированием мононуклеарных гранулем, очагов интерстициального фиброза, а позже некроза и зон кальцификации. Нейротоксическое действие герпесвирусной инфекции приводит к снижению синтеза клеточной ДНК, уменьшению активности метаболических процессов в нейронах, замедлению гликолиза, окислительного фосфорилирования, нарушению активности ферментов цикла Кребса. Все это способствует ускорению процессов апоптоза, изменению фенотипических свойств клеток, формированию хронического воспалительного процесса во многих органах [3, 6].

Латентное состояние герпесвирусной инфекции (латентно ассоциированная транскрипция) обеспечивается контролирующей функцией иммунной системы. В хромосомах лимфоцитов у лиц, страдающих часто рецидивирующими формами простого герпеса, выявлены хромосомные aberrации, что может объяснять устойчивый характер заболевания. Вопросы индивидуальных генетических отклонений, изменчивости вируса в организме человека, по сути, являются ключом к разрешению проблемы персистенции вируса и его невосприимчивости к химиотерапии. Приспосабливаясь к действию иммунной системы человека, вирусы угнетают синтез интерферона, фагоцитарную активность, нарушают лейкопоэз в целом. Одной из особенностей организации герпесвирусных ДНК является наличие в них одноцепочных разрывов – «ников» и брешей, которые представляют собой потенциальные участки репаративных и рекомбинационных событий, сопряженных с интеграцией герпетической ДНК с хромосомой человека. Другими словами, вирус не только способен внедряться в генотип хозяина, но и имеет возможность получать необходимый генетический материал для последующих мутаций [4].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что иммунные дефекты, генетические особенности в структуре лимфоцитов лежат в основе активации латентной герпетической инфекции. Степень выраженности этих нарушений индивидуальна и может носить качественные различия. Транскрипция вируса возобновляется под воздействием ряда «толчковых» факторов. Так, при сборе анамнеза у 78 мужчин, обратившихся в нашу клинику по поводу генитального герпеса, (2009-2011 гг.) мы выявили основные провоцирующие («толчковые») факторы указанного заболевания, которые указаны в таблице 1.

Таблица 1

Провоцирующие факторы рецидивирующей герпетической инфекции в различных возрастных группах

Возрастная группа	Провоцирующий фактор					
	Стресс, переутомление	Переохлаждение, ОРВИ	Обострение соматических заболеваний	ВИЧ инфекция	Онкологический процесс	Трансплантация органов, иммуносупрессивная терапия
20-35 лет (n=23)	9 (39,1%)	8 (34,8%)	4 (17,4%)	2 (8,7%)	-	-
35-50 лет (n=31)	9 (29%)	11 (35,5%)	8 (25,8%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
50 лет и старше (n=24)	5 (20,8%)	7 (29,1%)	10 (41,7%)	-	2 (8,3%)	-
Всего (n=78)	23 (29,5%)	26 (33,3%)	22 (28,2 %)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)

В последние годы участились случаи хронических воспалительных процессов наружных половых органов и органов малого таза герпесвирусной этиологии у мужчин в виде хронического уретрита, цистита, дизурии, простатита [6, 8]. В настоящее время в зависимости от распространенности генитального герпеса выделяют три степени тяжести поражения наружных половых органов и органов малого таза:

1. степень – рецидивирующее поражение наружных половых органов (наружный, внутренний листок крайней плоти, головка полового члена, губки уретры, ствол полового члена).

2. степень – рецидивирующее поражение наружных половых органов в сочетании с герпетическим уретритом, циститом (острым или рецидивирующим), приходящие дизурические расстройства, связанные с активацией генитального герпеса.

3. степень – герпетическое поражение мочевого пузыря, простаты. Обострение простатита наблюдается после переохлаждений, длительных инсоляций, переутомлений, т.е. при наличии «толчковых» факторов необходимых для активации герпесвирусной инфекции.

Установить диагноз герпетического поражения органов малого таза и, в частности, предстательной железы на основании клинических и лабораторных данных не просто, так как воспалительные процессы мочевого пузыря, простаты, могут быть связаны и с другими вирусными, бактериальными инфекциями. Диагностика затрудняется и ростом атипичных форм рецидивирующего генитального герпеса, когда характер высыпаний видоизменяется и имитирует симптомы других заболеваний.

Результаты нашего наблюдения показали, что в виде моноинфекционного процесса рецидивирующий генитальный герпес протекает только у 15-25% пациентов, в остальных случаях имеет место инфицирование сразу несколькими возбудителями, в том числе и бактериальными. Даже выявление с помощью лабораторных методов вируса герпеса, не позволяет сделать окончательные выводы о герпетической природе поражения органов малого таза. Причина хронического воспаления вирусной этиологии становится очевидной после проведения т. н. пробной терапии «exjuvantibe» противовирусными и иммуномодулирующими средствами. В связи с этим возникает необходимость включения в

стандартные схемы лечения простатитов противовирусных препаратов, с высоким профилем безопасности и выраженным иммуномодулирующим действием.

Ведущее место среди этиотропных подходов лечения герпетической инфекции занимает противовирусная химиотерапия, представленная большой группой ациклических аналогов нуклеозидов. Одним из представителей данной группы является Валацикловир, L – валиловый эфир ацикловира. Это пролекарство, которое в организме под воздействием валацикловиригидролазы быстро и практически полностью превращается в L-валин и ацикловир, который после фосфорилирования приобретает специфическую активность [1]. Ацикловир является структурным аналогом пуриновых нуклеозидов (нормальные компоненты ДНК), взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и блокирует размножение вирусов. Эфирная «надстройка» валацикловира обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 3,3—5,5 раза по сравнению с ацикловиром. [2]. Неоспоримым преимуществом также является меньшая кратность его применения по сравнению с ацикловиром, что увеличивает его комплаентность [7].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 78 мужчин в возрасте от 25 до 53 лет, страдающих рецидивирующим генитальным герпесом. При их обследовании хронический простатит был выявлен у 43 пациентов (55,2%). Причем у 38 из них (48,7%), простатит не был ассоциирован с патогенной бактериальной флорой и был оценен нами как простатит с возможной вирусной этиологией. Частота рецидивов герпетической инфекции в группе наблюдения составляла в среднем 4,7 эпизода за год.

Пациенты, страдающие уретропростатитом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией (всего 38 больных), условно были разделены на две группы: основная (20 больных) и контрольная (18 больных).

Микроскопическое исследование секрета предстательной железы пациентов, находившимся под нашим наблюдением, показало умеренное увеличение лейкоцитов (до 20-30 в поле зрения), снижение количества лецитиновых зерен, увеличение слизи, рН 8-8,5, повышение содержания амилоидных телец. Методом ПЦР во всех случаях выявлен вирус герпеса 1 или 2 типов. Данные клинических и лабораторных исследований подтверждали вирусную этиологию простатитов у пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

Больные основной группы получали противогерпетическую терапию, включавшую Неовир до 10 инъекций на курс, валацикловирсодержащий препарат (Вальтровир) 10 дней, макролидный антибиотик (по показаниям) до 10 дней, а также свечи с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) до 14 дней.

Пациенты контрольной группы принимали блокаторы ДНК-полимеразы в виде валацикловирсодержащих препаратов (Вальтровир), продолжительностью до 10-14 дней, макролидные антибиотики до 10 дней, биогенные стимуляторы, противовоспалительные свечи от 10 до 14 дней. (Табл.2.)

Таблица 2.

Комбинированная терапия простатита ассоциированного с герпесвирусной инфекцией

Препарат	Дозы	Начало приема	Продолжительность приема
Неовир	250мг через день внутримышечно	с первого дня	До 10 инъекций
Макролидный антибиотик	Индивидуальная доза	с первого дня	10 дней
Валацикловирсодержащий препарат (Вальтровир)	500мг 2 раз в сутки	с первого дня	10 дней
Свечи с НПВС	Один раз в сутки	с первого дня	10 -14 дней

Кроме специфического противогерпетического лечения, пациентам был назначен препарат Неовир, который являясь индуктором интерферона, оказывает неспецифическое противовирусное и иммуностимулирующее действие. Применение комплексного метода лечения простатита с включением Неовира в качестве стартовой противовирусной и

иммуномодулирующей терапии, позволило уже на начальных этапах лечения уменьшить боль, симптомы дизурии, улучшить эректильную функцию.

Известно, что Неовир положительно влияет на обменные процессы в органах и тканях, стимулирует активность естественных киллеров, активизирует выработку интерферона-альфа Т-хелперами, повышает активность полиморфноядерных лейкоцитов, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток. Кроме того, препарат предупреждает поствирусное ослабление клеточного синтеза РНК, активизирует стволовые клетки костного мозга. При ряде заболеваний Неовир способен снижать продукцию в организме фактора некроза опухоли (ВИЧ-инфекция, герпес) и активировать естественные киллерные клетки, оказывая тем самым противовоспалительный эффект.

Таким образом, иммуномодулирующая, противовирусная, противовоспалительная активность Неовира способствует улучшению общего состояния больных, астенизированных хроническим воспалительным процессом. (Табл.3).

Таблица 3

Влияние комплексной терапии на клинические проявления простатита

Симптом	До лечения				через 30 дней после лечения			
	Субъективные ощущения	Дизурия	Лейкоцитоз более 20 в СП	Нарушение потенции	Субъективные ощущения	Дизурия	Лейкоцитоз более 20 в СП	Нарушение потенции
Основная группа (n=20)	18 (90%)	16 (80%)	17 (85%)	12 (60%)	6 (30%)	7 (35%)	8 (40%)	6 (30%)
Контрольная группа (n=18)	16 (18,8%)	15 (83,3%)	14 (77,7%)	10 (55,6%)	11 (61,%)	9 (50%)	12 (66,7%)	8 (44,4%)

СП- секрет простаты

При лечении пациентов основной группы, у которых в комплексной терапии наряду с базовыми препаратами использовался Неовир, также отмечалась стабилизация иммунных показателей, данные о которых отражены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты исследования периферической крови больных простатитом в контрольной и основной группах до и после лечения

Показатели крови	До лечения		После лечения	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
ЛТИ (№ 6-7)	7,5 ± 0,2	7,2 ± 0,2	6,9 ± 0,2	7,1 ± 0,2
ЦИК (400НМ) уе	11,3 ± 0,5	12 ± 0,5	8,5 ± 0,5	10,8 ± 0,2
ИН (№ 1,5-4)	3,7 ± 0,2	3,4 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2
Количество эозинофилов (%)	3,6 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,0 ± 0,1	4,1 ± 0,1
АСФ (109/л)	0,91 ± 0,02	1,01 ± 0,02	0,99 ± 0,02	1,06 ± 0,02
Ко-во мг/л иммуноглобулина G	18,3 ± 0,5	17,5 ± 0,5	15,7 ± 0,5	18,1 ± 0,5

Примечание: достоверность (P<0,2) изменений до и после лечения. ЛТИ – лейкотоксический индекс. АСФ – адгезивная способность фагоцитов. ИН – индекс напряженности.

Так, у пациентов основной группы отмечалось снижение уровня токсической

напряженности (лейкотоксического индекса – ЛТИ, индекса напряженности – ИН и адгезивной способности фагоцитов – АСФ) и общей сенсibilизации организма (циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК, количества эозинофилов, количества IgG). В тоже время, лечение пациентов контрольной группы без использования Неовира не привело к существенному снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов и ЛТИ.

Таким образом, полученные нами результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Комплексная терапии герпесассоциированного простатита, включающая Неовир, Вальтравир, макролидный антибиотик и свечи с НПВС, позволяет ускорить клиническое выздоровление данной категории пациентов.

2. Лечение вирусного простатита с использованием активаторов выработки эндогенного интерферона - альфа, обеспечивает не только противовирусный, но и противовоспалительный эффект, устраняет симптомы общей астенизации больных.

3. Неовир является высокоэффективным противовирусным, иммуномодулирующим средством, которое может успешно применяться в комплексном лечении острых и хронических бактериально-вирусных простатитов.

Литература:

1. Белоусова Т.А. Этиотропная терапия простого герпеса: фокус на валацикловир / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // РМЖ. – 2015. – Том 23, № 9. – С. 520-524.

2. Генитальный герпес: особенности течения и лечения в современных условиях / Л.С. Осипова, И.Я. Кононенко, С.Я. Сольский [и др.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 3 (46). – С.137-143.

3. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 48 с.

4. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 4-е изд., доп. – К., 2010 – 552 с.: ил.

5. Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. – СПб., 2006. –96 с.

6. Исаков В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции)/ В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. - № 23 (1). – С.7-13.

7. Орлов Е.А. Генитальный герпес: эффективность противовирусной терапии / Е.А. Орлов, Е.А. Васильев-Ступальский // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №3. – С.43-47.

8. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес, дерматологические аспекты – М.: Медпресс-информ, 2002.- С.91-92.

9. [Human herpesvirus-6 infection-associated acute encephalopathy without skin rash](#) / S. Yamamoto, S. Takahashi, R.Tanaka [et all.] // Brain and Development. – 2015. – Vol. 37, № 8. – P. 829-832.

10. James S.H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / S. H. James, D.W. Kimberlin, R.J. Whitley // Antiviral Research. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 207-213.

11. Porta, E. Riboldi, A. Sica // Cancer Letters. – 2011. – Vol. 305, № 2. – P. 250-262.

References:

1. Belousova T.A. Etiotropic therapy of herpes simplex: Focus on valacyclovir / T.A.Belousova, M.V. Goryachkina //Russkiy medicinskiy zhurnal. – 2015. – Vol. 23, № 9. – P. 520-524. (Rus.)

2. Genital herpes: the course and treatment in modern conditions / L.S. Osipova, I.Y. Kononenko, S.Y. [et al.] // Ukrainkiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. – 2012. – № 3 (46). – P.137-143. (Rus.)

3. Herpetic infection (herpes simplex). Etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory diagnostics, treatment_/ S.G. Mardanli, G.I. Kirpichikov, V.A. Neverov. — Elektrogorsk: ZAO «EKOlab», 2011. — 48 p. (Rus.)
4. Drannik G.N. Clinical Immunology and Allergology: A guide for students, interns, doctors-immunologists, allergists, medical doctors of all specialties. – 4-th edit., suppl. – K., 2010 – 552 p.: ill. (Rus.)
5. Isakov V.A., Ribalkin S.B., Romancov M.G. Herpesvirus infections: Guidelines for doctors. - SPb., 2006. – 96 p. (Rus.)
6. Isakov V.A. Pathogenesis and treatment of socially significant viral urogenital infections (herpesvirus and papillomavirus infection) / V.A. Isakov, D.V. Isakov B.A. // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya– 2014. - № 23 (1). – P.7 - 13. (Rus.)
7. Orlov E.A. Genital herpes: the effectiveness of antiviral therapy / E.A. Orlov, E.A. Vasilyev-Stupalskiy // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – 2015. – №3. – P.43-47.(Rus.)
8. Samgin M.A., Haldin A.A. Herpes simplex, dermatological aspects - M.: MEDpress-inform, 2002.- S.91-92.(Rus.)
9. Human herpesvirus-6 infection-associated acute encephalopathy without skin rash / S. Yamamoto, S. Takahashi, R.Tanaka [et all.] // Brain and Development. – 2015. – Vol. 37, № 8. – P. 829-832.
10. James S.H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / S. H. James, D.W. Kimberlin, R.J. Whitley // Antiviral Research. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 207-213.
11. Porta C. Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer / C. Porta, E. Riboldi, A. Sica // Cancer Letters. – 2011. – Vol. 305, № 2. – P. 250-262.

Работа поступила в редакцию 10.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 618.11-006.6: 616.155.32-056.7-074: 546.92

А. И. Рыбин

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Одесский национальный медицинский университет

Summary. Rybin A. I. **CYTOGENETIC ANOMALIES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AS A MARKER OF PLATINUM-RESISTANCE IN OVARIAL CANCER PATIENTS.** The cytogenetic study was carried out of peripheral blood lymphocytes in patients with ovarian cancer divided into three groups: platinum refractory patients (group 1), platinum-resistant patients (group 2) and platinum-sensitive patients (group 3). Aberrant cells met authentically more often ($P < 0.05$) in group 1 patients with ovarian cancer ($42,2 \pm 8,3\%$) than in group 2 patients ($32,5 \pm 6,3\%$) and 3 patients ($16,5 \pm 4,4\%$). Fragile spectra revealed different sites of chromosomes in patients with ovarian cancer. Fragile found 14 sites, 12 of which coincide with classified, 10 fragile sites are common fragile sites, and 2 site belongs to the rare fragile sites.

Regions fragile sites we found, the same localization with chromosomal rearrangements found in tumors and in ovarian cancer contain genes involved in cancer development. Chromosomal instability and the presence of certain fragile sites of chromosomes can be seen as markers of platinum-sensitivity in patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, platinum-resistance, chromosomes site.

Реферат. Рыбин А. И. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.

Проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников трех групп: платинорефрактерных пациентов (1 группа), платинорезистентных пациентов (2 группа) и платиночувствительных пациентов (3 группа). Аберрантные клетки встречались достоверно чаще ($P < 0,05$) в 1 группе больных раком яичников ($42,2 \pm 8,3\%$), чем во 2 группе больных ($32,5 \pm 6,3\%$) и 3 группе больных ($16,5 \pm 4,4\%$). Выявлены различные спектры фрагильных сайтов хромосом у больных раком яичников разных групп. Обнаружены 14 фрагильных сайтов, 12 из которых совпадают с классифицированными, 10 фрагильных сайтов являются общими фрагильными сайтами, а 2 фрагильных сайта принадлежат к редким фрагильным сайтам. Регионы фрагильных сайтов, найденных нами, совпадают по локализации с хромосомными перестройками, обнаруженными в опухолях при раке яичников и содержат гены, участвующие в развитии рака. Хромосомную нестабильность и наличие определенных фрагильных сайтов хромосом можно рассматривать, как маркеры платиночувствительности у больных раком яичников.

Ключевые слова: рак яичников, платинорезистентность, сайт хромосом.

Реферат. Рибін А. І. ЦИТОГЕНЕТИЧНІ АНОМАЛІЇ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЯК МАРКЕР ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ.

Проведено цитогенетичне дослідження лимфоцитів периферичної крові у хворих на рак яєчників трьох груп: платинорефрактерних пацієнтів (1 група), платинорезистентних пацієнтів (2 група) і платиночутливих пацієнтів (3 група). Аберрантні клітини зустрічалися достовірно частіше ($P < 0,05$) в 1 групі хворих на рак яєчників ($42,2 \pm 8,3\%$), чим у 2 групі хворих ($32,5 \pm 6,3\%$) і 3 групі хворих ($16,5 \pm 4,4\%$). Виявлені різні спектри фрагільних сайтів хромосом у хворих на рак яєчників різних груп. Виявлені 14 фрагільних сайтів, 12 з яких співпадають з класифікованими, 10 фрагільних сайтів є загальними фрагільними сайтами, а 2 фрагільних сайти належать до рідкісних фрагільних сайтів. Регіони фрагільних сайтів, знайдених нами, співпадають по локалізації з хромосомними перебудовами, що були виявлені в пухлинах при раці яєчників і містять гени, які приймають участь у розвитку рака. Хромосомну нестабільність і наявність визначених фрагільних сайтів хромосом можливо розглядати, як маркери платиночуттєвості у хворих на рак яєчників.

Ключевые слова: рак яєчників, резистентність до препаратів платини, сайт хромосом.

Рак яичников (РЯ) – один из самых агрессивных видов онкологической патологии. Во всем мире данное заболевание диагностируется в 70-75% случаев на поздних стадиях, когда прогноз уже неблагоприятный. Именно в этих случаях основные надежды после выполненных циторедуктивных операций возлагаются на адъювантную полихимиотерапию (ПХТ). По мнению ряда авторов, прогноз у больных распространенным РЯ во многом определяется эффективностью 1-го этапа комбинированного лечения. Чувствительность к препаратам платины в 1-й линии химиотерапии РЯ достоверно влияет на прогноз заболевания. Следовательно, поиск патогенетически обоснованного маркера чувствительности опухоли к препаратам платины является одним из компонентов разработки персонализированного лечения РЯ. В зависимости от сроков прогрессирования болезни различают следующие типы опухолей: платинорефрактерные (опухоль, которые прогрессируют во время первой линии химиотерапии с включением препарата платины), платинорезистентные (опухоль, которые прогрессируют на протяжении 6 месяцев после окончания химиотерапии первой линии с включением препарата платины) и

платиночувствительные (опухоли, которые прогрессируют более, чем через 6 месяцев после окончания химиотерапии) [2; 5].

Фрагильные сайты хромосом - это регионы генома, которые предрасположены к разрывам двойной цепи ДНК в ответ на онкогенный или внешний репликативный стресс. Онкогенный репликативный стресс инициируется мутациями в генах протеин-киназ, ответственных за ДНК повреждения, что вызывает хромосомную нестабильность в этих регионах, также в этих регионах располагаются около половины всех известных ассоциированных с раком генов [3]. Известны хромосомные маркеры резистентности к препаратам платины [5; 11].

Целью настоящей работы является исследование цитогенетических аномалий лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников с различной чувствительностью к препаратам платины.

Материалы и методы исследований. Обследовано 189 пациенток с аденокарциномой яичников III-IV стадий, которым после оптимальной, субоптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции проведены курсы адьювантной химиотерапии препаратами платины. Сформированы группы, исходя из чувствительности пациентов к препаратам платины. Первая группа – платинорезистентные опухоли, пациентки с рецидивом заболевания на протяжении 6 месяцев после окончания лечения (59 пациенток), вторая группа – платинорефрактерные опухоли, пациентки с прогрессированием заболевания на фоне проведения платиновой химиотерапии (44 пациентки), третья группа – платиночувствительные опухоли, пациентки без рецидива заболевания на протяжении 6 месяцев наблюдения после окончания лечения (86 пациенток).

Забор крови для проведения цитогенетического исследования проводили путем венепункции локтевой вены до проведения оперативных вмешательств и терапии.

Для культивирования лимфоцитов периферической крови использовали полумикрометод [6]. Для выращивания лимфоцитов периферической крови использовали среду 199, которая не содержит фолатов и фолиевой кислоты, что является важным для выявления фрагильных сайтов хромосом. Окрашивание препаратов проводили по методике GTG- та GAG-окрашивания.

Хромосомный анализ проводили на системе кариотипирования MetaSystems (Германия) с использованием программы "Ikaros". Было проанализировано не менее 100 метафазных пластинок для каждой пациентки. Анализ хромосом лимфоцитов включал: подсчет числа хромосом в метафазных пластинках, идентификацию хромосом, установление частоты аберрантных клеток (в процентах к общему числу исследованных метафаз), характеристику аберраций хромосом. Анализ хромосом проводили в соответствии с критериями ISCN [7]. Учитывали хроматидные и хромосомные аберрации, а также кариотипически-аномальные клетки (полиплоидия, анеуплоидия). Также учитывали фрагильные сайты хромосом. Цитогенетически фрагильный сайт выявлялся, как пробел или неоднородность в структуре хромосомы.

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке. Достоверными считались расхождения при $P < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. При исследовании кариотипа лимфоцитов периферической крови пациенток с раком яичников наблюдались отличия в количестве и спектре хромосомных аберраций между группами (табл.1). Сравнение общего количества аберрантных клеток показывает, что больше всего аберраций было зафиксировано в группе пациенток с платинорефрактерными опухолями (42,2±8,3%), в группе пациенток с платинорезистентными опухолями этот показатель составил 32,5±6,3%, а в группе пациенток с платиночувствительными опухолями - 16,5±4,4%. В группах пациенток с платинорезистентными и платинорефрактерными опухолями чаще всего встречались аберрации хромосомного типа и анеуплоидия. Аберрации хромосомного типа были преимущественно представлены делециями различных участков хромосом с перестройками, а также дицентриками. Аберрации хроматидного типа наблюдались немного реже и были представлены хроматидными разрывами и ахроматическими пробелами. Очень часто анеуплоидные клетки имели в своем составе дополнительные хромосомы с разнообразными неизвестными перестройками, также нередкой находкой были клетки с околотриплоидным и околотетраплоидным кариотипом.

Хромосомная нестабильность у больных раком характерна не только для клеток

опухолей, но и для лимфоцитов периферической крови, вероятней всего, что происходит трансформация генома лимфоцитов фрагментами опухолевой ДНК [8]. Третья часть обследованных пациенток с раком яичников имела в крови опухолевую ДНК, а также мутацию гена p53, что связывают с низкой выживаемостью пациенток [9]. Известно несколько генетических путей развития рака яичников: мутации в генах опухолевых супрессоров (BRCA1, BRCA2, TP53, RB1), активация онкогенов (BRAF, KRAS, NM1), нарушения в контроле клеточного цикла (ABL1, CCND1, CDK), мутации генов ДНК-репарации (BRIP1, ERCC1, XRCC2, RAD51, CDK-гены), мутации в генах стероидных гормонов (PGR, ESR1, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2) [1, 10]. Мутации генов ДНК-репарации непосредственно способствуют увеличению количества aberrаций хромосомного и хроматидного типа из-за недостаточной активности ферментов репарации и нарушений во взаимодействии с репарируемой ДНК. Мутации генов, контролирующих клеточный цикл приводят к нарушениям веретена деления и появлению полиплоидных и анеуплоидных клеток.

Таблица 1

Хромосомные аномалии лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников в зависимости от чувствительности к препаратам платины

Группа (кількість обстежених)	Кількість метафаз	Аберантні клітини, %	Частота абераций хромосомного типу, %	Частота абераций хромати дного типу, %	Частота анеуплоїдії (гіпердиплоїдії), %
I платинорезистентные опухоли (59)	5900	32,5±6,3	9,6±3,3	4,5±1,9	19,4±4,5
II платинорефрактерные опухоли (44)	4400	42,2±8,3	8,5±3,1	5,4±2,3	28,3±6,3
III платиночувствительные опухоли (86)	8600	16,5±4,4	4,5±1,7	2,5±0,8	9,5±2,3

При исследовании хромосом у больных раком яичников были обнаружены следующие хромосомные сайты: в группе с платинорефрактерным раком яичников - FRA(1)(q1.2); FRA (1)(p3.3-3.4), FRA (3)(q2.3-2.4), FRA(4)(q3.1-3.2), FRA(8)(q24), FRA (5)(q2.3-3.1), FRA(7)(q31-32), FRA(17)(q12-13); в группе с платинорезистентным раком яичников - FRA(1)(q1.2); FRA (5)(q3.1); FRA (7)(q3.1); FRA (8)(q2.4); FRA (17)(q1.2-1.3); в группе с платиночувствительным раком яичников - FRA(6)(q2.3-2.4), FRA(3)(p14-15), FRA(3)(q21), FRA (11)(q2.2-2.3), FRA (12)(q2.3-2.4) (табл.2).

Всего у пациенток с раком яичников выявлено 14 хромосомных сайтов, 12 из которых по расположению на хромосоме могут совпадать с классифицированными. 10 хромосомных сайтов относятся к общим хромосомным сайтам (обнаруживаются при репликативном стрессе), а 2 хромосомных сайта принадлежат к редким хромосомным сайтам (выявляются при дефиците фолатов) (рис.1, 2). Большинство обнаруженных хромосомных сайтов являются общими, такие хромосомные сайты выявляются в условиях внешнего (воздействие мутагенов) либо внутреннего (онкогенного) репликативного стресса. Общие хромосомные сайты – это участки генома, предрасположенные к разрывам двойной цепи ДНК. При раке разрывы в регионах общих хромосомных сайтов происходят на ранних стадиях. Онкогенный репликативный стресс вызывается мутациями в генах протеин-киназ, ответственных за ДНК-повреждения, что приводит к хромосомной нестабильности в регионах общих хромосомных сайтов. Именно в регионах общих хромосомных сайтов при раке происходит инициация хромосомной нестабильности с массивной аккумуляцией локальных хромосомных перестроек в одиночных точках (хромотрипис или разрушение хромосом), амплификация онкогенов, удаление опухолевых супрессоров, интеграция вирусов в геном [3, 4].

Хромосомная локализация некоторых обнаруженных нами хромосомных сайтов совпадает с расположением известных цитогенетических маркеров платинорезистентности

при раке яичников – это хромосомные регионы 1q (хромосомные вставки), 8q22-qter(хромосомные вставки) [5]. Большинство обнаруженных фрагильных сайтов совпадают с известными цитогенетическими аномалиями в опухолях при раке яичников (таб.2).

Таблица 2

Фрагильные сайты, обнаруженные у больных раком яичников

Хромосомный фрагильный регион	Классифицированный фрагильный сайт	Тип фрагильного сайта	Локусы потери гетерозиготности в опухолях при РЯ	Гены, ассоциированные с РЯ	Наличие у пациенток с РЯ
1q1.2	FRA1J	Общий			ПР, ПРЗ
1p3.3-3.4					ПР
3p1.4-15	FRA3B	Общий	3p, 3p1.4 (Zounis et al., 1998)	FNIT (опухолевый супрессор)	ПЧ
3q2.1	FRA3F	Общий	инсерции 3q1.3-2.4(Micci F. et al., 2014)		ПЧ
3q2.3-2.4			инсерции и амплификации 3q2.3, 3q2.4-2.5(Micci F. et al., 2014)		ПР
4q3.1-3.2	FRA4C	Общий	Делеции 4q2.2-3.1(Micci F. et al., 2014)		ПР
5q3.1	FRA5C	Общий		TCF7(ген фактора транскрипции 7)	ПР, ПРЗ
6q2.3-2.4	FRA6E	Общий	Делеции 6q2.4-2.7 (Colitti et al., 1998; Micci F. et al., 2014)		ПЧ
7q3.1	FRA7G	Общий	7q3.1(Koike et al., 1997; Micci F. et al., 2014)	MET (протонкоген), WNT2 (ген белка-регулятора дифференцировки клеток)	ПР, ПРЗ
7q3.2	FRA7H	Общий	7q3.2 (Micci F. et al., 2014)		ПР
8q2.4	FRA8C	Общий	инсерции и амплификации 8q2.4(Micci F. et al., 2014; Braem M.G. et al. 2011; Bolton K.L., 2012)		ПР, ПРЗ
11q2.2-2.3	FRA11G	Общий	1q22-23 (Koike et al., 1999)	SVL6 (ген сигнального клеточного белка, мутирует при многих раках), ZBTB16 (ген, кодирующий участок белка, участвующего в контроле клеточного цикла)	ПЧ
12q2.3-2.4	FRA12C FRA12D	Редкий Редкий	делеции 12q23ter(Hatta et al., 1997; Micci F. et al., 2014)		ПЧ
17q1.2-1.3			делеции 17q12-21 (Villeneuve et al.; Micci F. et al., 2014)	BRCA1 (опухолевый супрессор)	ПР, ПРЗ

ПЧ – платиночувствительные опухоли

ПР – платинорефрактерные опухоли

ПРЗ – платинорезистентные опухоли

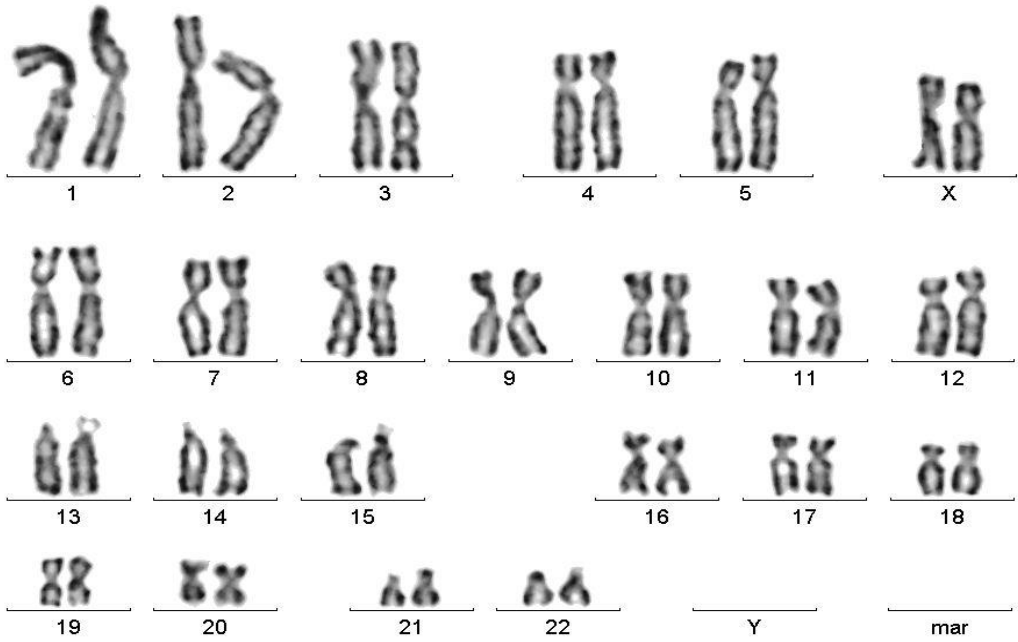


Рис. 1. Кариотип пациентки с раком яичников 46,XX; FRA(1)(q1.2), FRA(3)(q2.3-2.4)

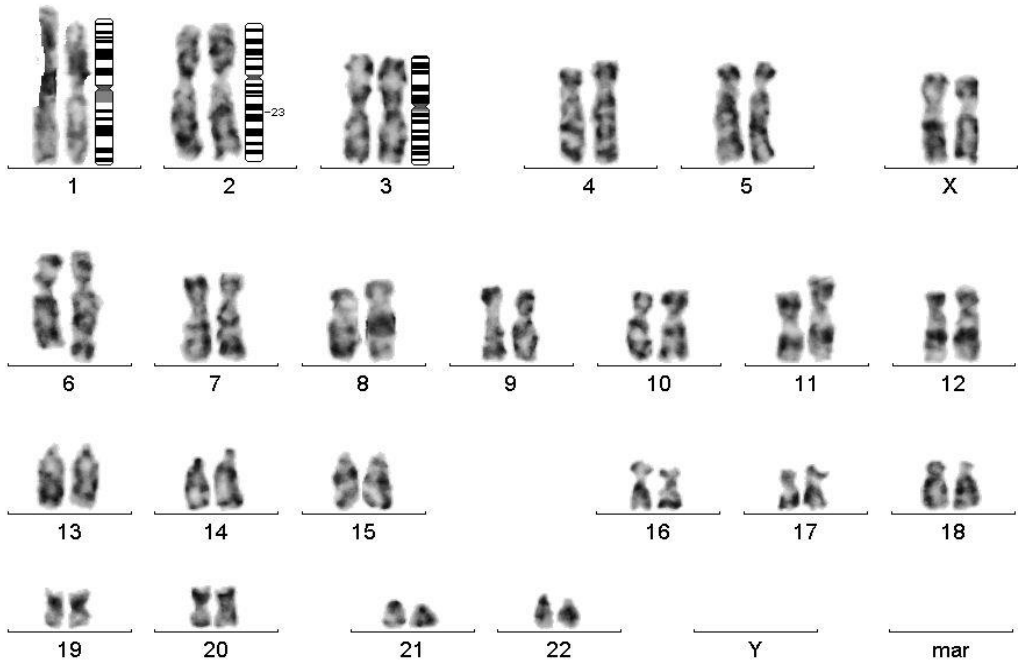


Рис. 2. Кариотип пациентки с раком яичников 46,XX; FRA(6)(q2.3-2.4)

При анализе цитогенетических аномалий, выявленных в разных группах больных раком яичников, выявлено наибольшее количество aberrантных клеток в группе платинорефрактерных опухолей ($42,2 \pm 8,3\%$), по сравнению с группой платинорезистентных опухолей ($32,5 \pm 6,3\%$) и платиночувствительных опухолей ($16,5 \pm 4,4\%$). Значительное увеличение количества хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови больных раком яичников может сигнализировать о серьезных нарушениях в организме пациента, в частности, в иммунной и репаративной системах и неблагоприятном прогнозе. В группе платиночувствительных опухолей наблюдается хорошая выживаемость пациенток и более благоприятный прогноз.

При исследовании спектра фрагильных сайтов хромосом лимфоцитов периферической крови больных раком яичников обнаружены некоторые фрагильные сайты, которые встречались как в группе с платинорефрактерными опухолями, так и в группе с платинорезистентными опухолями (FRA(1)(q1.2); FRA (5)(q3.1); FRA (7)(q3.1); FRA (8)(q2.4); FRA (17)(q1.2-1.3)). В группе с платиночувствительными опухолями наблюдался другой спектр фрагильных сайтов: FRA(6)(q2.3-2.4), FRA(3)(p14-15), FRA(3)(q21), FRA (11)(q2.2-2.3), FRA (12)(q2.3-2.4). Некоторые хромосомные регионы фрагильности, обнаруженной нами, совпадает по расположению с цитогенетическими маркерами платинорезистентности, обнаруженными в опухолях(1q, 8q22-qter). Регионы фрагильных сайтов, найденных нами, совпадают по локализации с хромосомными перестройками, найденными в опухолях при раке яичников. Именно в регионах общих фрагильных сайтов при раке происходит инициация хромосомной нестабильности с массивной аккумуляцией локальных хромосомных перестроек в одиночных точках (хромотриписис или разрушение хромосом). Всего выявлено 14 фрагильных сайтов, 12 из которых по расположению на хромосоме совпадают с классифицированными. 10 фрагильных сайтов относятся к общим фрагильным сайтам, а 2 фрагильных сайта принадлежат к редким фрагильным сайтам. В регионах фрагильных сайтов находятся гены, принимающие участие в процессе канцерогенеза при раке яичников: опухолевые супрессоры FHIT и BRCA1, протоонкоген MET, ген белка контроля клеточного цикла ZBTB16, TCF7, WNT2, CBL6.

Хромосомную нестабильность и наличие определенных фрагильных сайтов хромосом можно рассматривать, как маркеры платиночувствительности у больных раком яичников.

Выводы:

1. Нами выявлены различные спектры фрагильных сайтов хромосом у больных раком яичников. В группе больных с платинорефрактерными опухолями выявлены следующие фрагильные сайты: FRA(1)(q1.2); FRA (1)(p3.3-3.4), FRA (3)(q2.3-2.4), FRA(4)(q3.1-3.2), FRA(8)(q24), FRA (5)(q2.3-3.1), FRA(7)(q31-32), FRA(17)(q12-13). В группе больных с платинорезистентными опухолями обнаружены такие фрагильные сайты: FRA(1)(q1.2); FRA (5)(q3.1); FRA (7)(q3.1); FRA (8)(q2.4); FRA (17)(q1.2-1.3). В группе платиночувствительных опухолей наблюдался совершенно иной спектр фрагильных сайтов хромосом: FRA(6)(q2.3-2.4), FRA(3)(p14-15), FRA(3)(q21), FRA (11)(q2.2-2.3), FRA (12)(q2.3-2.4).

2. Нами обнаружена достоверная позитивная корреляция между наличием цитогенетических нарушений у больных раком яичников и чувствительностью злокачественных опухолей яичников к химиотерапии препаратами платины. Aberrантные клетки встречались достоверно чаще ($P < 0,05$) в группе платинорефрактерных больных раком яичников ($42,2 \pm 8,3\%$), чем в группе платинорезистентных больных ($32,5 \pm 6,3\%$) и в группе платиночувствительных больных ($16,5 \pm 4,4\%$).

3. Нами выявлено 14 фрагильных сайтов, 12 из которых совпадают с классифицированными, 10 фрагильных сайтов являются общими фрагильными сайтами, а 2 фрагильных сайта принадлежат к редким фрагильным сайтам. Регионы фрагильных сайтов, найденных нами, совпадают по локализации с хромосомными перестройками, обнаруженными в опухолях при раке яичников и содержат гены, участвующие в развитии рака яичников.

Литература

1. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб.: Фолиант, 2009. – 333 с.
2. Дубинина В. Г., Рыбин А. И., Кузнецова О. В., Морозюк О. Н. Активность белка p53 у больных раком яичников в зависимости от чувствительности к препаратам платины // Клиническая онкология. – 2015.- № 4. - С. 1-4.
3. Захаров А. Ф., Бенюш В. А., Кулешов Н. П., Барановская Л. И. Хромосомы человека. Атлас.—М.: Медицина, 1982. — 263 с.
4. Лихтенштейн А. В., Потапова Г. И. Генетические дефекты как маркеры опухолевого роста // Молекулярная биология. - 2003. - Т. 37.- №2. - С.181-193.
5. Онкогинекологія: навч. Посібник /В. Г. Дубініна, А. І. Рибін, Н. В. Тюєва, О. В. Лукянчук; за ред. В. Г. Дубініної. – Одеса, ОНМедУ, 2013. – 200 с
6. Bolton K.L., Ganda C., Berchuck A. et all. Role of common genetic variants in ovarian cancer susceptibility and outcome: progress to date from the ovarian cancer association consortium(OCAC) // J.Internal Medicine. - 2012. – Vol. 271. - P. 366 - 378.
7. Braem M. G., Schouten L. J., Peeters P. H. et all. Genetic susceptibility to sporadic ovarian cancer: a systematic review // Biochim.Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1816. - P.132 - 146.
8. Geogakilas A. G., Tsantoulis P., Kotsinas S., et all. Are common fragile sites merely structural domains or highly organized "functional" units susceptible to oncogenic stress?// Cell Mol. Life Sci. – 2014. Vol 71. P. 4519 - 4544.
9. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer L. G., McGowan - Jordan J., Schmid M. – 2013.- Basel: Karger. - 140 p.
10. Osterberg L., Levan K., Partheen K., et all. Predictive markers of chemotherapy resistance in stage III ovariaiv serous carcinomas//BMC Cancer. – 2009.- Vol. 368. – N 9. - P. 2407 - 2409.
11. Ovarian Cancer, Second Edition / ed. by M. Sharon Stack, David A. Fishman. Springer Science + Business Media, 2009. – 408 p.
12. Ozeri-Galai E., Tur-Sinai M., Bester A.S. et all. Interplay between genetic and epigenetic factors governs common fragile site instability in cancer//Cell Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 71. - P.4495 - 4506.
13. Swisher E.M., Wollan M., Mahtani S.M. et all. Tumor-specific p53 sequences in blood and peritoneal fluid of woman with epithelial ovarian cancer//Am.J.Obstet.Gynecol. - 2005. - Vol. 193. - P.662 - 667.

References

1. Vinokurov V. L. Ovarian cancer: laws of metastatic spread and choice of the patients' treatment. – StPetersburg:: Foliant, 2009. – 333 p. (Rus.).
2. Dubinina V. G., et al. Protein p53 aactivity in ovarian cancer patients depending on sensitiivity to platinum medications // Clinical oncology.- 20015.- №4. - P. 1-4 (Rus.).
3. Zakharov . A. F. et al. Human chromosomes. Atlas. — Moscow: Medicine, 1982. — 263 p. (Rus.).
4. Likhtenstein A. V., Potapova G. I. Genetic defects as markers of tumor growth /Molecular biology. - 2003.- Vol.37.- № 2.- P.181 – 193 (Rus.).
5. Oncological gynecology: Study guide / V. G. Dubinina et al.. – Odessa, Odessa National medical University, 2013. – 200 p (Ukr.).
6. Bolton K.L., Ganda C., Berchuck A. et all. Role of common genetic variants in ovarian cancer susceptibility and outcome: progress to date from the ovarian cancer association consortium(OCAC)//J.Internal Medicine.-2012. – Vol. 271.- P. 366 - 378.
7. Braem M.G., Schouten L.J., Peeters P.H. et all. Genetic susceptibility to sporadic ovarian cancer: a systematic review//Biochim.Biophys. Acta. – 2011.- Vol.1816. - P.132 - 146.
8. Geogakilas A.G., Tsantoulis P., Kotsinas et all. Are common fragile sites merely structural domains or highly organized "functional" units susceptible to oncogenic stress?// Cell Mol. Life Sci. – 201. – Vol. 71.- P.4519 - 4544.
9. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer L.G., McGowan-Jordan J., Schmid M. – 2013.- Basel: Karger.- 140 p.
10. Osterberg L., Levan K., Partheen K. et all. Predictive markers of chemotherapy resistance in stage III ovariaiv serous carcinomas//BMC Cancer.-2009. – Vol. 9. - P. 2407 - 2409.

11. Ovarian Cancer, Second Edition / ed. by M. Sharon Stack, David A. Fishman, 2009.-. Springer Science + Business Media. – 408 p.

12. Ozeri-Galai E., Tur-Sinai M., Bester A.S. Interplay between genetic and epigenetic factors governs common fragile site instability in cancer// Cell Mol. Life Sci. – 2014.- Vol 71.- P. 4495 - 4506.

13. Swisher E. M., Wollan M., Mahtani S. M. Tumor-specific p53 sequences in blood and peritoneal fluid of woman with epithelial ovarian cancer//Am.J.Obstet.Gynecol. - 2005. – Vol. 193. - P.662 - 667.

Работа поступила в редакцию 23.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 616.12-008.313.2-085.273.53: 616-005.1

Ю. В. Ковбаснюк

КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩІ ФАКТОРИ РИЗИКУ МАЛИХ КРОВОТЕЧ НА ТЛІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Summary. Kovbasiuk Yu. V. **CLINICALLY SIGNIFICANT RISK FACTORS OF SMALL BLEEDING ON ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION AND DIFFERENT BODY WEIGHT.**

– A. A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine. **The objective:** to determine prognostically significant risk factors of small bleeding in patients with atrial fibrillation (AF) on warfarin therapy, depending on variety of body mass index (BMI) and parameters of blood coagulation. **Materials and methods:** 75 patients with AF and divided into groups depending on BMI: group I - normal body mass (n=21), II - overweight (n=22). In the III group included 32 patients with obesity, which were further divided into subgroups depending on degree of obesity. For revealing significant laboratory factors in the development of small bleeding and monitoring the effectiveness of warfarin therapy were determined parameters of platelet and plasma fibrinolytic hemostasis. **Results:** Prognostic important risk factors of small hemorrhages in patients with AF and concomitant obesity who receive warfarin is the value of the BMI over 40 kg/m², and in patients with AF and normal BMI amount of small bleeding increases during the spring period of the year and when the values of INR outside of 2-3. Regardless of the BMI level of AT III ≥ 130% was associated with an increased risk of bleeding. **Conclusion:** Patients with AF and III degree obesity, who receive warfarin are group of high risk of bleeding, patients with BMI < 23 kg/m² or BMI 35-40 kg/m² are the group at moderately high risk. The AT III level ≥ 130% is associated with an increased risk of hemorrhagic complications during warfarin therapy, so it's appropriate to recommend to the list of mandatory control studies.

Key words: atrial fibrillation, minor bleeding, overweight, obesity, warfarin.

Реферат. Ковбаснюк Ю. В. **КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА МАЛЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.** - Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев. **Цель исследования:** Выделить прогностически значимые факторы риска малых кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне терапии

варфарином в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и показателей гемокоагуляции. **Материалы и методы исследования:** Обследованы 75 больных с ФП, которых в зависимости от ИМТ разделили на группы: I группа – пациенты с нормальной массой тела ($n=21$), II – пациенты с избыточной массой ($n=22$). В III группу включены 32 больных с ожирением, которые были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от степени ожирения. Для выделения значимых лабораторных факторов развития малых кровотечений и контроля эффективности варфаринотерапии проводилось определение показателей тромбоцитарно-плазменного и фибринолитического звена гемостаза. **Результаты:** Прогностически значимыми факторами риска возникновения малых кровотечений у пациентов с ФП и сопутствующим ожирением на фоне приема варфарина является значение ИМТ более 40 кг/м^2 , а у больных с ФП и нормальной массой тела количество малых кровотечений увеличивается в весенний период года и при выходе значений МНО за пределы 2-3. Независимо от ИМТ уровень АТ III $\geq 130\%$ ассоциировался с увеличением риска кровотечений. **Заключение:** Пациенты с ФП и ожирением III степени, которые находятся на варфаринотерапии относятся к группе высокого риска малых кровотечений, пациенты с ИМТ $< 23 \text{ кг/м}^2$ и ИМТ $35-40 \text{ кг/м}^2$ – к группе умеренно-повышенного риска. Уровень АТ III $\geq 130\%$ ассоциируется с увеличением риска геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином, потому его целесообразно рекомендовать к перечню обязательных контрольных исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, малые кровотечения, избыточная масса тела, ожирение, варфарин.

Реферат. Ковбаснюк Ю. В. КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩІ ФАКТОРИ РИЗИКУ МАЛИХ КРОВОТЕЧ НА ТЛІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА.

Мета дослідження: Виділити прогностично значущі фактори ризику малих кровотеч у хворих з фібриляцією передсердь (ФП) на тлі терапії варфарином в залежності від індексу маси тіла (ИМТ) та показників гемокоагуляції. **Матеріали і методи дослідження:** Обстежено 75 хворих з ФП, яких за ИМТ розділили на групи: I група - з нормальною масою тіла ($n=21$), II - з надлишковою масою ($n=22$). У III групу включено 32 хворих з ожирінням, які були додатково розділені на підгрупи залежно від ступеню ожиріння. Для виділення значущих лабораторних факторів розвитку малих кровотеч та контролю ефективності варфаринотерапії проводилось визначення показників тромбоцитарно-плазмової та фібринолітичної ланок гемостаза. **Результати:** Прогностично значущими факторами ризику виникнення малих кровотеч у пацієнтів з ФП та супутнім ожирінням на тлі прийому варфарину є значення ИМТ більше 40 кг/м^2 , а у хворих з ФП та нормальною масою тіла кількість малих кровотеч збільшується у весняний період року та при виході значень МНО за межі 2-3. Незалежно від ИМТ рівень АТ III $\geq 130\%$ асоціювався зі збільшенням ризику кровотеч. **Заключення:** Пацієнти з ФП, які знаходяться на варфаринотерапії з ожирінням III ступеню є групою високого ризику розвитку малих кровотеч, пацієнти з ИМТ $< 23 \text{ кг/м}^2$, та з ИМТ $35-40 \text{ кг/м}^2$ – до групи помірно підвищеного ризику. Рівень АТ III $\geq 130\%$ асоціюється зі збільшенням ризику геморрагічних ускладнень на тлі терапії варфарином, тому його доцільно рекомендувати до переліку обов'язкових контрольних досліджень.

Ключові слова: фібриляція передсердь, малі кровотечі, надлишкова маса тіла, ожиріння, варфарин.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) є одним з найпоширеніших і стійких порушень ритму серця (складає 35 % всіх видів аритмій), що асоціюється із значним підвищенням рівня загальної та серцево-судинної смертності, підвищенням ризику розвитку ішемічного інсульту і системних тромбоемболій, розвитку гострого коронарного синдрому, серцево-судинної недостатності, погіршенням якості життя [1, 7, 12].

Відомо, що вік є одним з факторів ризику виникнення ФП. Згідно даних Фремінгенського дослідження, серед дорослого населення 0,3-0,4% мають ФП, а її поширеність збільшується з віком і сягає 8,8 % у людей старших 80-ти років. Максимальна поширеність ФП визначається у віковій групі 70-79 років [6, 10].

Одним із найважливіших факторів ризику, пов'язаних із частотою виникнення ФП визнана також артеріальна гіпертензія (АГ), оскільки вона призводить до збільшення розмірів лівого передсердя, зниження фракції викиду лівого шлуночка та розвитку його діастолічної дисфункції. Ці порушення, а також підвищення рівню передсердного натрійуретичного пептиду, збільшення дисперсії хвилі Р на стандартній ЕКГ є факторами ризику виникнення ФП [5, 8, 12].

Багаточисельні епідеміологічні, клінічні і морфологічні дослідження свідчать про те, що порушення ритму серцевої діяльності, особливо в людей похилого віку, в більшості випадків тісно пов'язана з наявністю ішемічної хвороби серця (ІХС). Зміни, які відбуваються в міокарді в процесі старіння призводять до відносної гіпоксії і функціональної гетерогенності міокарда, що навіть при відсутності ішемії у людей похилого віку може створити потенційний аритмогенний субстрат [5, 10].

За даними досліджень, ожиріння, яке в ХХІ ст. одержало статус неінфекційної пандемії, є важливим фактором ризику виникнення і підтримки ФП. ФП опосередкована дилатацією лівого передсердя, оскільки спостерігається поступове збільшення його розміру відповідно збільшення індексу маси тіла від нормального до надлишкового [3,4]. Також доведено, що ожиріння є предиктором розвитку ІХС, АГ та інших хвороб [9, 10].

Даними досліджень встановлено, що найпоширенішими ускладненнями при ФП є тромбоемболічні події [2, 6, 7]. Погіршення морфофункціонального стану вушка лівого передсердя у хворих з ФП пов'язане з підвищенням ризику тромбоутворення. Також виникненню тромбоемболій сприяють властиві ФП гіперкоагуляційні зміни в плазмі крові й активація тромбоцитів. Тому визначення групи високого ризику тромбоемболічних ускладнень серед хворих на ФП є важливою частиною обстеження, оскільки від правильної інтерпретації отриманих даних залежить прогноз хвороби.

Лікування пацієнтів з ФП передбачає купування симптомів аритмії і профілактику тяжких ускладнень. В останні роки істотні досягнення в лікуванні пацієнтів пов'язані з вдосконаленням пероральної антикоагулянтної терапії, яка ефективно зменшує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень та покращує прогноз. У зв'язку з цим особливу актуальність становить прогнозування ускладнень антикоагулянтної терапії ФП, особливо у категорій пацієнтів із супутньою кардіоваскулярною патологією та ожирінням, оскільки кожне із захворювань чинить вплив на коагуляційну ланку гемостазу, а їх поєднання потребує ретельного вивчення для призначення правильного лікування та запобігання розвитку ускладнень.

Мета роботи. Виділити прогностично значущі фактори ризику розвитку малих кровотеч у хворих на ФП на тлі терапії варфарином в залежності від різної маси тіла та показників гемокоагуляції.

Матеріали і методи дослідження. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О.Богомольця, у відділенні кардіології ДЗ «ДКЛ №2» ст. Київ ДТГО ПЗЗ з грудня 2009 по жовтень 2015 року був проведений проспективний аналіз 75 хворих з ФП (45 чоловіків та 30 жінки) на фоні терапії варфарином. Контроль МНВ проводився в лабораторії гемостазу кафедри з постійним спостереженням за пацієнтами протягом більше року. У 79,3 % пацієнтів визначений високий та дуже високий додатковий ризик фатальних та не фатальних ускладнень ССЗ згідно існуючих шкал стратифікації ризику [10].

Згідно даних ІМТ обстежені пацієнти були розділені на групи: до I групи включено 21 пацієнтів з нормальною масою тіла ($IMT \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$, середній вік $66,33 \pm 1,69$ з тривалістю ФП $5,1 \pm 0,2$); до II групи ввійшли 22 хворих з надлишковою масою тіла ($IMT 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$, середній вік $65,77 \pm 2,59$ з тривалістю ФП $4,73 \pm 0,79$). У III групу включено 32 хворих з ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$, середній вік $59,81 \pm 1,79$ з тривалістю ФП $4,09 \pm 0,41$), які для детального вивчення впливу показників ІМТ на розвиток кровотеч були додатково розділені на підгрупи залежно від ступеню ожиріння – хворі з ожирінням I ступеню ($IMT 30 - 34,9 \text{ кг/м}^2$), хворі з ожирінням II ступеню ($IMT 35 - 39,9 \text{ кг/м}^2$) та – III ступеню ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$).

Всі хворі отримували стандартне лікування згідно чинних рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів та Робочої групи по порушенню серцевого ритму, у т.ч. антитромботичну терапію варфарином у індивідуально підібраній дозі [9,10]. За необхідності хворим проводили корекцію лікування основного та супутніх захворювань.

виникали кровотечі у весняний період і порівнянні з іншими сезонами року ($p < 0,019$). Натомість дана група в інші сезони мала нижчий показник відношення шансів щодо малих геморагічних ускладнень варфаринотерапії. Також очікувано вірогідними виявилися дані про підвищення ризику кровотеч при виході МНВ за межі цільових рівнів ($p < 0,001$). При лабораторному контролі коагуляційної ланки гемостазу пацієнтів з нормальною масою тіла та постійною формою ФП, що знаходяться на терапії варфарином, виявлено вірогідне збільшення відношення шансів кровотеч при значеннях АТ III $\geq 130\%$ ($p < 0,040$).

Проведений аналіз багатфакторної моделі ризику малих геморагічних ускладнень варфаринотерапії у групі пацієнтів з ФП на тлі нормальної маси тіла продемонстрував невірогідну, але закономірну тенденцію до збільшення ризику виникнення кровотеч у жінок, пацієнтів що вживають більше 1 унції алкоголю більше 3 разів на тиждень, пацієнтів з перенесеним ІМ та ГПМК в анамнезі та у хворих віком старше 75 років.

Майже без жодного впливу на перебіг терапії варфарином у пацієнтів з нормальною масою тіла були наявність в анамнезі ГХ та середній вік хворих 65- 75 років. Натомість молодший вік (< 65 років) прогнозовано асоціювався з меншим відношенням шансів кровотеч ($p < 0,367$). Також виявлена тенденція до зменшення ризику розвитку кровотеч при тривалості перебігу ФП ≥ 5 років ($p < 0,725$).

Аналогічно був проведений багатфакторний аналіз з визначенням значень відношення шансів та відносного ризику у пацієнтів з ожирінням, що перенесли великі судинні події, такі як ІМ чи ГПМК. Проте через єдиний випадок ГПМК, що розвинувся під час терапії варфарином, він не був врахований. У пацієнтів даної групи на тлі перенесеного ІМ не було знайдено відмінностей ризику розвитку кровотеч у порівнянні з іншими групами, також не знайдено впливу і жіночої статі на перебіг варфаринотерапії.

На відміну від пацієнтів з нормальною масою тіла у групи хворих з ожирінням сезонні коливання та вплив постійного вживання алкоголю є менш значущими за абсолютними показниками, проте також спостерігається тенденція до підвищення ризику кровотеч. Натомість на тлі ГХ в анамнезі перебіг ФП має вищі відношення шансів щодо розвитку кровотеч. Ймовірно це може бути наслідком більш злоякісного перебігу самої ГХ на тлі ожиріння (рис. 2).

Для уточнення зв'язку між ІМТ та розвитком малих кровотеч у пацієнтів з ожирінням був проведений внутрішньо груповий розподіл. Визначено, що найбільш значущим підвищенням ризику кровотеч характеризувалась група з ожирінням III ступеню ($p < 0,009$). Таким чином значне підвищення ІМТ може розглядатись, як окремий предиктор можливих кровотеч, що потребує більш жорсткого контролю МНВ та рекомендацій по зниженню маси тіла

Давність перебігу ФП у групи хворих з ожирінням не мала прогностично значущого впливу на розвиток геморагічних подій.

Аналізуючи всі досліджувані параметри коагуляційного, антикоагуляційного гемостазу та фібринолітичної активності групи хворих з ФП та ожирінням, визначені вірогідні зміни цих ланок. Не дивлячись, що МНВ у групі хворих з ФП та ожирінням, аналогічно групі пацієнтів з ФП та нормальною масою тіла також мало частий вихід за цільове вікно, проте коливання були в основному за рахунок недостатньої коагуляції. Можливо саме тому пацієнти з цієї групи не мали такої вираженої залежності від цільового вікна МНВ між 2,0 та 3,0 ($p < 0,069$), як хворі з нормальною масою тіла.

При дослідженні антикоагуляційного потенціалу, як фактору можливих кровотеч було виявлено вірогідний ризик розвитку кровотеч при підвищенні рівня АТ III $\geq 130\%$ на початку лікування ($p < 0,0002$). Пацієнти зі значеннями РФМК ≥ 20 мг/100 мл хоч і не вірогідно, але також мали тенденцію більшої схильності до малих кровотеч у порівнянні з хворими з ФП та нормальною масою тіла.

При детальному аналізі отриманих даних була виділена найбільш сприятлива група хворих з надмірною масою тіла (ІМТ 30-35 кг/м²), яка характеризувалась меншим відношенням шансів розвитку малих кровотеч ($p < 0,014$) (рис. 3). Як виявилось, пацієнти з ожирінням I ступеню також мали кращий показники відносного ризику та ступеню зниження відносного ризику кровотеч ($p < 0,451$). Невірогідна, але прогностично несприятлива тенденція до розвитку малих кровотеч виявилася у пацієнтів з ІМТ < 23 кг/м², що вказує на більш виражений дисбаланс між коагуляційною та антикоагуляційною ланками гемостазу та, ймовірно, пов'язано з низьким об'ємом підшкірної жирової

Показники	OR	95% ДІ	P
Жіноча стать	1,198	0,620-2,305	0,564
ІМТ30-35кг/м²	0,437	0,225-0,845	0,007
ІМТ 35-40 кг/м ²	1,599	0,744-3,224	0,199
ІМТ >40 кг/м²	2,591	1,160-5,690	0,009
Весняний період	1,292	0,619-2,661	0,458
Алкоголь	1,155	0,598-2,232	0,678
ГХв анамнезі	1,424	0,691-3,051	0,368
ІМ в анамнезі	1,265	0,416-3,573	0,637
ФП > 5 років	0,873	0,391-1,902	0,716
Вік < 65 років	0,892	0,459-1,738	0,719
Вік 65-75 років	1,179	0,601-2,302	0,607
Вік > 75 років	1,501	0,229-7,207	0,595
МНВ ≥2-3≤	1,810	0,901-3,610	0,069
АТ ІІ≤40%	2,241	0,979-5,027	0,032
АТ ІІ≥130%	3,393	1,577-7,223	0,0002
РФМК≥20 мг/100 мл	1,630	0,664-3,871	0,235

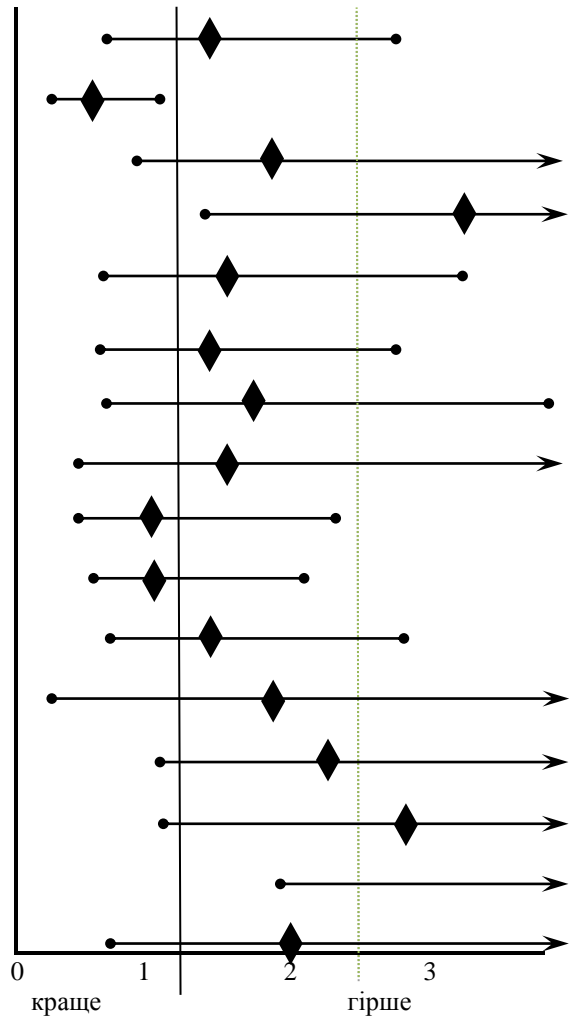


Рис.2. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів з ФП та ожирінням

Показники	OR	95%CI	P
ІМТ < 23	1,452	0,808-2,285	0,179
ІМТ 23-25	0,846	0,483-1,466	0,531
ІМТ 25-30	0,556	0,337-0,911	0,014
ІМТ 30-35	0,847	0,536-1,332	0,451
ІМТ 35-40	1,349	0,712-2,517	0,321
ІМТ >40	3,333	1,756-6,260	0,0001

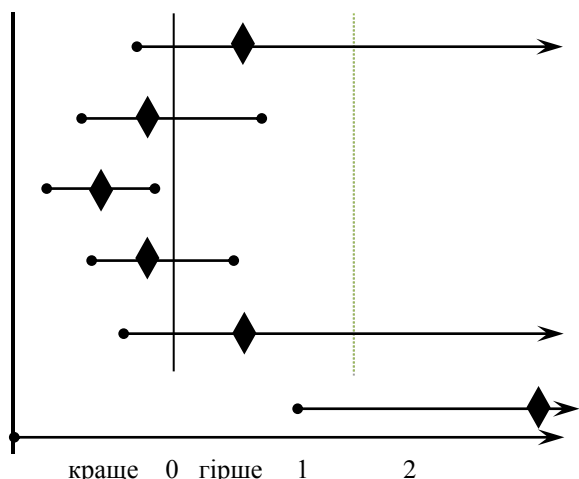


Рис.3. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів з ФП в залежності від ІМТ

клітковини ($p < 0,179$). Найвищі відносні шанси розвитку малих кровотеч визначали у пацієнтів з $IMT > 40$ $кг/м^2$ ($p < 0,0001$).

Таким чином, виділення по відношенню шансів розвитку малих кровотеч найбільш прогностично значущих рівнів ІМТу пацієнтів з ФП, які знаходяться на варфаринотерапії, дозволяє віднести пацієнтів з ожирінням ІІІ ступеню до групи високого ризику, пацієнтів з ФП та $IMT < 23$ $кг/м^2$, а також з $IMT 35-40$ $кг/м^2$ – до групи помірно підвищеного ризику малих кровотеч на тлі терапії варфарином та рекомендувати більш жорсткий контроль коагуляційної ланки у даної когорти пацієнтів.

Висновки

1. Прогностично значущими факторами ризику виникнення малих кровотеч у пацієнтів з ФП та супутнім ожирінням на тлі прийому варфарину є значення ІМТ більше 40 $кг/м^2$, а у хворих з ФП та нормальною масою тіла кількість малих кровотеч збільшується у весняний період року, а також при виході значень МНВ за межі 2-3.

2. У хворих на ФП незалежно від ІМТ, рівень АТ ІІІ $\geq 130\%$ асоціюється зі збільшенням ризику геморагічних ускладнень на тлі терапії варфарином, у зв'язку з чим доцільно рекомендувати включення даного параметру до переліку обов'язкових контрольних досліджень.

Література:

1. Аракелян М. С. Корригируемые и некорригируемые факторы риска в прогнозировании рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией/ М. С. Аракелян, Н. Г. Потешкина, П. А. Могутова // Российский кардиологический журнал. - 2012. - №6. - С. 34-38.

2. Василечко М. М. Характеристика показників системи гемостазу у хворих з різними формами фібриляції передсердь та з метаболічним синдромом/ М. М. Василечко // Архів клінічної медицини. – 2014. – N 1. – С. 17-20.

3. Голубовський І.А. Ожиріння як одна з найважливіших проблем сучасності в різних галузях медицини, шляхи вирішення / І.А. Голубовський, О.М. Вовчук, О.Л. Очеретна та ін. // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 22. – С. 261-264

4. Дужилов М. А. Ожирение как фактор сердечно - сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М.А. Дужилов, О.Ю. Дружилова, Ю.Е.Бетелева, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4. – С.111-117.

5. Дедов Д. В. Преди́кторы реци́дива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной вариабельности ритма сердца/ Д. В. Дедов, А. П. Иванов, И. А. Эльгардт // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. – Том 10, N7. - С. 45-48

6. Результати ретроспективного спостереження за хворими з персистуючою формою фібриляції передсердь: оцінка серцево-судинних подій / О. О. Лобко, Могильницький Є. В., Лизогуб С. В., Шабільянова, Л.О. Сичов// Український кардіологічний журнал. – 2012. –N 5. – С. 78-82.

7. Целуйко В. И. Распространенность факторов риска тромбозмических и геморрагических осложнений среди больных с фибрилляцией предсердий/ В. И. Целуйко, Н. А. Ополонская // Медицина неотложных состояний. - 2013. - N 7. - С. 65 - 69.

8. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [etal.] // Echocardiography. – 2013. – Vol. 30. – P. 140–146.

9. 2012 focus update on the ESC guidelines for the management on atrial fibrillation. Anup date on the 2010 ESC guidelines for the management on atrial fibrillation / Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 3- P. 2719-2747.

10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [etal.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

11. Influence of left ventricular remode lingonatrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patient sunder going rhythm-control therapy / N. Shah, A. Badheka, P. Grover [etal.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 174. – P. 288–292.

12. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral

hemorrhage in patients with atrial fibrillation./ E.R. McGrath, M.K. Kapral, Jiming Fang, J.W. Eikelboom, A. Conghaile et al. //STROKE: A journal of cerebral circulation. - 2012. - Vol.43, N8. - P. 2049-2054.

References:

1. Arakelyan MS Correctable and nekorrigiruemye risk factors in predicting the recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension / MS Arakelyan, NG Poteshkin, PA Mogutovo // Rossiyskiykardiologichesky zhurnal.- 2012. - N6. - S. 34-38 (Rus.).

2. Vasylechko M. Characteristics indicators of hemostasis in patients with different forms of atrial fibrillation and metabolic syndrome // Archive of clinical medicine. - 2014. - N 1. - P. 17-20 (Ukr.).

3. Golubovsky IA Obesity as one of the most important problems of our time in different areas of medicine, solutions // Biomedical and biosocial anthropology. - 2014. - № 22. - P. 261-264 (Ukr.).

4. Douzhirov SA Obesity as a factor in cardio - vascular risk: focus on quality and the functional activity of adipose tissue / MA Douzhirov, OJ Druzhirova, Yu.E.Beteleva, TY Kuznetsova // Russian Journal of Cardiology. - 2015. - № 4. - P.111-117 (Rus.).

5. Dedov D. V. Predictors of recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension according to the daily heart rate variability / DV Grandfathers, AP Ivanov, IA Elgardt // Cardiovascular therapy and prevention. - 2011 – Vol. 10, N7. - P. 45-48 (Rus.)

6. The results of the retrospective observation of patients with persistent atrial fibrillation: assessment of cardiovascular events / O. O. Lobko et al. // Ukrainian Journal of Cardiology. - 2012. -N 5. - P. 78-82 (Ukr.).

7. Tseluyko VI Prevalence of risk factors for thromboembolic and hemorrhagic osloneny among patients with atrial fibrillation / VI Tseluyko, NA Opolonskaya // Medical emergency conditions. - 2013. - N 7. - P 65 – 69 (Rus.).

8. Does chronicatrial fibrillation induce cardiamodeling? /T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [etal.] // Echocardiography.– 2013.– Vol. 30.– P. 140–146.

9. 2012 focuse dupdate on the ESC guidelines for the management on atrial fibrillation. Anup date on the 2010 ESC guidelines for the management on atrial fibrillation / Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 3- P. 2719-2747.

10. ESH/ESC Guidelines for the managementofarterialhypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [etal.] // J. Hypertension.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.

11. Influence of left ventricular remode lingonatrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patient sunder going rhythm-control therapy / N. Shah, A. Badheka, P. Grover [etal.] // Int. J. Cardiol.– 2014.– Vol. 174.– P. 288–292.

12. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation./ E.R. McGrath, M.K. Kapral, Jiming Fang, J.W. Eikelboom, A. Conghaile et al. //STROKE: A journal of cerebral circulation. - 2012. - Vol.43, N8. - P. 2049-2054.

Работа поступила в редакцию 13.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

¹А. Н. Лиходед, ¹В. В. Шухтин, ²И. Н. Шухтина, ³Р. Н. Борис, ³А. И. Гоженко,
²С. Г. Котюжинская

ЭМФИЗЕМАТОЗНЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ И РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹КУ «Одесский областной клинический медицинский центр»

²Одесский национальный медицинский университет

³ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, г. Одесса

Summary. Likhoded A. N., Shukhtin V. V., Shukhtina I. N., Boris R. N., Gozhenko A. I., Kotuzhinskaya S. G. **EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS AND DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL INSUFFICIENCY.** - *CE "Odessa Regional Clinical Medical Center", Odessa National Medical University, SE Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa.* - e-mail: nymba@mail.ru. Diagnosis of emphysematous pyelonephritis (EP) presents certain difficulties. Today, the most accurate method for detection of accumulated gas is CT. According to CT data it is possible to judge about the prognosis of EP. If the fluid is not determined by CT but there are many small gas bubbles, the prognosis is unfavorable. This is also evidenced by the development of acute renal failure. Fluid accumulation in the kidney or perinephric tissue, large bubbles of gas, and the gas in the renal - pelvis system can be predictors of a more favorable outcome.

Key words: emphysematous pielonephritis, computer tomography, outcome.

Реферат. Лиходед А. Н., Шухтин В. В., Шухтина И. Н., Борис Р. Н., Гоженко А. И., С. Г. Котюжинская. **ЭМФИЗЕМАТОЗНЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ И РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.** Диагностика эмфизематозного пиелонефрита представляет определенные сложности. Сегодня наиболее точным методом выявления скопившегося газа используют КТ. По данным КТ можно предположительно судить и о прогнозе эмфизематозного пиелонефрита. Если жидкость при КТ не определяют и визуализируется множество мелких пузырьки газа, то прогноз неблагоприятен. Об этом также свидетельствует развитие острой почечной недостаточности. Скопление жидкости в почке или околопочечной клетчатке, крупные пузырьки газа, а также газ в чашечно - лоханочной системе могут быть предикторами более благоприятного прогноза.

Ключевые слова: эмфизематозный пиелонефрит, компьютерная томография, исход.

Рефрат. Лиходід О. М., Шухтін В. В., Шухтіна І. М., Борис Р. М., Гоженко А. І., Котюжинська С. Г.. **ЕМФІЗЕМАТОЗНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ І РОЗВИТОК ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.** Діагностика емфізематозного піелонефриту має певні складності. Сьогодні найбільш точним методом виявлення газу, що скупчився є КТ. За даними КТ можливо будувати висновки і прогноз емфіматозного піелонефриту. Якщо рідина при КТ не визначена і візуалізується безліч дрібних бульбашок газу, то прогноз несприятливий. Про це також свідчить розвиток гострої ниркової недостатності. Скупчення рідини в нирці або приниркової клітковині, великі бульбашки газу, а також газ в чашечно - лоханочній системі можуть бути предикторами більш сприятливого прогнозу.

Ключові слова: емфіматозний піелонефрит, комп'ютерна томографія, результат.

Введение. Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) выявляется казуистически редко. Первые упоминания о нем появились в 1898 г., а подробное описание было сделано лишь в 1952 году Winstead. В 1966 г. Klorfein привел обобщенные сведения о 14 наблюдениях.

Ю. А. Пытель (1967) собрал в литературе 18 описаний ЭП и привел одно собственное наблюдение. В. И. Гирля (1977) нашел в литературе уже 39 описаний ЭП и добавил к ним одно собственное, он отметил также высокую летальность при данном заболевании - из 40 пациентов умерло 15. Сегодня в литературе описано порядка 80 случаев данного заболевания. Авторы, уделяющие особое внимание этой патологии, указывают на ее тяжесть и отмечают, что нередко при ЭП возникают опасные для жизни осложнения. Изучению этого вопроса посвящены работы ряда отечественных авторов: Айвазян А. В., Войно-Ясенецкий А. М. (1985), Пытель Ю. А., Золотарев И. И. (1985). Все задокументированные случаи ЭП были отмечены у взрослых пациентов. Процесс, как правило, односторонний. Женщины болеют чаще, чем мужчины. Единой точки зрения по лечению эмфизематозного пиелонефрита нет [1, 6]. Большинство авторов считают, что консервативная терапия при этом заболевании должна быть кратковременной и в случае ее неэффективности надо прибегать к нефрэктомии. Дренирование почки рекомендуют только у резко ослабленных больных при значительном операционном риске. Следует отметить, что некоторые состояния, такие как сахарный диабет, обструкция мочевыводящих путей и иммунодефицит, предрасполагают к развитию данного заболевания. Однако наличие сахарного диабета у пациентов юношеского возраста не относят к факторам риска. Возбудителями ЭП, как правило, являются наиболее контагиозные штаммы грамотрицательной бактериальной флоры: *E. Coli*, *Proteus*, синегнойная палочка, резистентная *Klebsiella*. При двустороннем ЭП показана билатеральная нефрэктомия с переводом больного на программный гемодиализ. Прогноз у нелеченных больных неблагоприятный. При консервативном лечении летальность достигает 55% при наличии сахарного диабета и 45% при отсутствии такового. Нефрэктомия позволяет спасти жизнь 70-80% больных [2, 3].

Для положительного клинического результата важна своевременная диагностика. Прогноз заболевания при несвоевременности оперативного вмешательства (нефрэктомии) - тяжелый. J.Bonlaire и соавт. отмечают высокую летальность (33%) в общей популяции, при сахарном диабете она возрастает до 42%. Поскольку более 70% больных с ЭП страдали тяжелым сахарным диабетом, это позволило объяснить патогенез несоответствием уровня гипергликемии и гликозурии, местным нарушением углеводного обмена и повышенным образованием углекислого газа. Вместе с тем, патогенез заболевания ясен не до конца [4, 8]. Учитывая наличие сахарного диабета у подавляющего большинства пациентов, становится понятным, что высокая концентрация глюкозы в тканях служит субстратом для микроорганизмов, таких как *E. coli*, которые вырабатывают двуокись углерода путём ферментации сахара. В дополнение к сахарному диабету у некоторых пациентов с ЭП встречается обструкция мочевыводящих путей (примерно 25% случаев), связанная с наличием камней, или папиллярный некроз, а также выраженная почечная недостаточность. При диагностике ЭП наиболее информативными являются инструментальные методы обследования [5, 7, 9]. Обзорная рентгенограмма брюшной полости и мочевых путей как правило характеризуется наличием интрапаренхиматозного газа. Однако эти находки не редко путают с газами в кишечнике. В данном случае скопление газа в виде полумесяца в области верхнего сегмента почки является наиболее характерным признаком. Газ распространяется в перинефральное и ретроперитонеальное пространства, способствуя тем самым быстрому прогрессированию инфекции. Данное состояние не следует путать со случаями пиелонефрита, когда воздух вторично наблюдают в собирательной системе почки, что часто встречается у больных без сахарного диабета. Такое состояние имеет менее тяжёлое течение и обычно реагирует на антибактериальную терапию.

Экскреторная урография редко бывает информативной, так как поражённая почка обычно не функционирует или функционирует плохо. Кроме того, экскреторную и ретроградную урографию у дегидратированных пациентов с сахарным диабетом со сниженной функцией почек проводить не рекомендуют. При УЗИ возможны сильные фокальные эхо-сигналы, предполагающие наличие интрапаренхиматозного газа. Ниже приводим описание клинического случая ЭП правой почки.

Под нашим наблюдением находилась пациентка Д. 68 лет. Накануне госпитализации больная обратилась за помощью в лечебное заведение по месту жительства, после осмотра терапевта и уролога, больная была направлена в хирургический стационар

для оперативного лечения, так как в клинике заболевания превалировала картина острого живота. Больная доставлена СМП с диагнозом острый холецистит в хирургическое отделение 13.08.2015 г. Из анамнеза – болеет около 5 дней. На момент госпитализации общее состояние расценивалось как средней степени тяжести, отмечала боли в правом подреберье, общую слабость, недомогание, повышение температуры тела до 37,7 С. В сознании, кожные покровы обычной окраски, пульс 100 уд/мин., ритмичен, артериальное давление 115/70 мм. рт. ст., язык обложен белым налетом, влажный. Аускультативно: везикулярное дыхание, хрипов нет. Деятельность сердца ритмична, тоны приглушены. Живот симметричен, вздут, увеличен в объеме из-за подкожно - жирового слоя, при пальпации напряжен в верхних отделах, в правом подреберье, а также в эпигастрии, мезогастррии определяется болезненность, симптомы раздражения брюшины положительны, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется, периферических отеков нет. Стул в норме, мочеиспускание не нарушено. Больной при поступлении были выполнены следующие общеклинические обследования:

Рентгенограмма органов грудной полости – сгущение легочного рисунка в хвостовом отделе правого корня, корень уплотнен. Левый синус частично облитерирован. Сердечно сосудистая тень – возрастные изменения.

На рентгенограмме органов брюшной полости данных за кишечную непроходимость не выявлено.

Группа крови: А(II) Rh(-) отр.

Анализ мочи общий: 13. 08. 15 г.

Прозрачность – мутная; Относительная плотность - 1015; Реакция – кислая; Белок - 0,165г/л; Микроскопия – бактерий значительное количество. Эпителий – единичный в поле зрения. Лейкоциты – 150-200в/з, эритроциты – 3-5, цилиндры не обнаружены. Соли (ураты) - значительное количество.

Анализ мочи общий от 14. 08. 15 г. Доставленное количество - 50,0 мл.; Цвет – соломенно - желтый; Прозрачность – сл. мутная; Относительная плотность - 1023; Реакция – сл. кислая; Белок - 0,13; Клетки плоского эпителия –значительно в поле зрения; Лейкоциты - 25-30.

Анализ мочи общий 15.08.15 г.: Доставленное количество - 50,0 мл; цвет – соломенно-желтый; прозрачность – мутная; относительная плотность - 1020; реакция – сл. кислая; белок - 0,16; клетки плоского эпителия – значительно в поле зрения; лейкоциты – 30 - 35 в п/зр.; эритроциты – измененные 10 - 12 в п/зр.

Общий анализ крови 13. 08. 15 г.: Гемоглобин –138 г/л., эритроциты – 4,5 Т /л., Нt – 0,42., лейкоциты – 9,0 Г/л., глюкоза крови - 4,7ммоль/л.

Общий анализ крови 15. 08. 15 г.: Гемоглобин –127 г/л., эритроциты – 4,18 Т /л., Нt – 0,38, лейкоциты – 9,8 Г/л., тромбоциты – 102,5, глюкоза крови - 29,0 ммоль/л.

Общий анализ крови 15. 08. 15 г.: Гемоглобин – 85г/л., эритроциты – 3,0 Т/л., цветной показатель - 0,9, лейкоциты – 10,0 Г/л., глюкоза крови -14,23 ммоль/л.

Печеночные пробы 13. 08. 15 г. билирубин - 12 мкмоль/л, прямой - 4 мкмоль/л, непрямой – 8 мкмоль/л. АлАТ – 29 Е/л, АсАТ – 41 Е/л. Тимоловая проба - 4,08 Ед. Щелочная фосфатаза – 170 Е/л; α - амилаза – 12 г/ч*л; общий белок 63 г/л.

Печеночные пробы 15. 08. 15 г.: билирубин - 32 мкмоль/л, прямой - 25 мкмоль/л, непрямой –7 мкмоль/л., АлАТ – 82 Е/л., АсАТ – 109 Е/л., Тимоловая проба - 3,8 Ед., Щелочная фосфатаза – 161 Е/л; α-амилаза – 13г/ч*л; общий белок - 60 г/л.

Почечные пробы 13. 08. 15г.: Креатинин – 345ммоль/л; Мочевина – 18,6 ммоль/л;

Почечные пробы 15. 08. 15г.: Креатинин – 358ммоль/л; Мочевина – 24,4ммоль/л;

Показатели свертывающей системы крови 13. 08. 15 г.: Протромбиновый индекс- 86%, тромботест – Vст., фибриноген – 4,22г/л .

Результаты визуализационного обследования:

УЗИ почек: УЗ - сканером Hitachi EUB-450 D, датчик конвексный 3,5 МГц.

Почка правая:

Контур: ровный, четкий;

Расположение: обычное; Дыхательная экскурсия: сохранена;

Линейные размеры: в пределах нормы, длина – 119 мм., ширина – 75 мм., толщина –54 мм.; Паренхима: однородная с пониженной эхогенностью; Толщина: верхний и нижний - 26 мм., средний сегмент – 24 мм., в пределах нормы. Кортико - медуллярная

дифференцировка: выражена; Образования: не визуализируются. ЧЛС: Лоханка: внутривисцерального типа, не расширена, ЧЛС расщеплена. Передне-задний размер - 17мм. Чашечки не расширены - до 4 мм. Стенки ЧЛС уплотнены, не утолщены. Мочеточник: не расширен, шириной до 3 мм. Конкременты: не определяются; Паранефральная клетчатка: не изменена. Мочевой «песок», кристаллы солей: умеренное количество, размером до 2 - 3мм.

Почка левая:

Контур: неровный, четкий;

Расположение: обычное; Дыхательная экскурсия: сохранена;

Линейные размеры: пределах нормы: длина – 102 мм., ширина –54 мм., толщина – 37 мм.; Паренхима неоднородна, обычной экзогенности, на полюсах 15 мм, средний сегмент 14 мм; в пределах нормы. Образования: в среднем сегменте визуализируется субкапсулярная киста размером 35 x 32мм ЧЛС: Лоханка: внутривисцерального типа, не расширена, передне – задний размер: 13 мм.; Чашечки: не расширены до 2 - 4мм; Стенки ЧЛС: уплотнены, не утолщены; Мочеточник: не расширен, шириной до 3 мм. Конкременты: не определяются; Мочевой «песок», кристаллы солей: умеренное количество, размером до 2 - 3мм. Паранефральная клетчатка: не изменена.

Больной также выполнялось УЗИ органов брюшной полости.

Печень: контур нечеткий из-за газа, неровный. Капсула уплотнена, не утолщена. Размеры правой доли: косо-вертикальный - 180мм, увеличен, толщина - 136 мм, увеличен.левой доли - толщина 85 мм, увеличен.

Эхо - структура паренхимы: среднезернистая, неоднородна, экзогенность повышена. Акустическая проводимость снижена в глубоких отделах.

Портальная система: не расширена

Vena portae: 12 мм.

Печеночные вены: сужены.

Нижняя полая вена: не визуализируется.

Печеночные желчные протоки: не расширены.

Общий желчный проток: не расширен, ширина 5 мм.

Желчный пузырь: контур нечеткий, неровный; форма правильная, лентовидная. Линейные размеры: длина - 80 мм, ширина - 24 мм, не увеличены. Стенки уплотнены. Содержимое просвета неомогенное с эхо+ включениями.

Конкременты: определяются, множественные, занимают весь просвет пузыря, размерами от 10 мм до 15 мм.

Учитывая нарастающие боли в правом подреберье, напряжение мышц передней брюшной стенки при пальпации, состояние клинически расценено как деструктивный холецистит.

Больная взята в операционную, выполнена операция – лапаротомия, холецистэктомия, дренирование брюшной полости.

На операции при ревизии определяется инфильтрат состоящий из сальника, передней стенки ДПК, желчного пузыря. В подпеченочном пространстве до 150 мл., мутного выпота с фибрином. В брюшной полости отмечается наличие мутного выпота в полости малого таза. Желчный пузырь размером 6 x 8 см., покрыт фибрином, стенка отечна, гиперемирована. Выполнена холецистэктомия с коагуляцией ложа пузыря. Холедох не расширен.

В раннем послеоперационном периоде больная получала антибактериальную, детоксикационную терапию, однако состояния прогрессивно ухудшалось, уже в 1-е сутки после операции отмечалась спутанность сознания, повышение температуры тела до 39,5 С, увеличение в объеме живота однако при пальпации болезненности больная не отмечала, диурез составлял на фоне стимуляции 1200 мл. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия на фоне нарастающей сердечно - сосудистой и дыхательной недостаточности у больной наступила остановка сердечной деятельности.

Диагноз при направлении: Острый холецистит.

Диагноз при поступлении: Острый холецистит.

Диагноз в стационаре и дата установления: ЖКБ. Острый флегмозный калькулезный холецистит. Местный серозно - фибринозный перитонит. (14.08.15 г.)

Окончательный диагноз.

Основной диагноз: ЖКБ. Острый флегманозный калькулезный холецистит. Острый гнойный пиелонефрит, апостематоз правой почки. Осложнения основного заболевания: Местный серозно-фибринозный перитонит. Интоксикация. ХПН. Отек головного мозга. Острая сердечно-легочная недостаточность. *Сопутствующие заболевания:* ИБС. Диффузный кардиосклероз. Атеросклероз аорты. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма. СН 1-2А. Сахарный диабет 2 тип, средней тяжести декомпенсированный.

Патологоанатомический диагноз:

Основной диагноз: ЖКБ. Камни желчного пузыря с хроническим холециститом. Правосторонний хронический пиелонефрит с обострением в форме гнойно-некротического пиелонефрита.

Осложнения основного заболевания. Правосторонний паранефрит. Ограниченный фибринозный перитонит на уровне правой эпигастральной области (операция 14.08.15 г. – холецистэктомия, дренирование брюшной полости). Интоксикация. Острая почечная недостаточность. Дистелектаз нижних долей и задне-нижних сегментов средней и верхней долей легких. Гипоксическая гипоксия. Множественные эрозии желудка. Миокардиодистрофия. Легочно-сердечная недостаточность. Отек головного мозга. Вклинение миндалин мозжечка. *Сопутствующие заболевания:* ХИБС. Диффузный миокардиосклероз. Солитарная киста левой почки. Сахарный диабет 2 тип (липоматоз ткани поджелудочной железы).

Таким образом, больная страдала как ЖКБ и хроническим калькулезным холециститом, так и хроническим пиелонефритом. Нарастающая клиника перитонита расценивалась как осложнение, связанное с деструктивными изменениями в желчном пузыре. Данная клиническая картина и послужила поводом для оперативного лечения. Интоксикация, азотемия, гиперкоагуляция повлекли за собой дистелектаз нижних долей легких, а в дальнейшем и нарастание гипоксии, развитие сердечно - легочной недостаточности и отека головного мозга. Ведущую роль в развитии танатогенеза играет гнойно - некротическая форма пиелонефрита (эмфизематозный пиелонефрит). Причиной развития гнойно-некротического пиелонефрита с доминантой анаэробной инфекции, вероятнее всего является сахарный диабет. При ЭП на фоне диабета отмечается резко кислая реакция мочи, вследствие разложения глюкозы на углекислый газ и кислоту.

При поступлении в отделение у больной на фоне клинической картины ЖКБ, острого калькулезного холецистита картина красной крови не имела выраженных изменений, характерных для острого воспаления. В общем анализе мочи обращало на себя внимание, причем во всех исследованиях, протеинурия, бактериурия, лейкоцитурия, эритроцитурия и слабокислая и кислая реакция мочи. Была недооценена степень нарастания ренальной азотемии - повышение уровня мочевины и креатинина, что характеризует тяжелую острую почечную недостаточность. У больной по данным исследований отсутствовали конкременты почек, что, в свою очередь, могло стать возможным источником остро возникшего активного воспалительного процесса в почках.

Выводы: Таким образом, диагностика эмфизематозного пиелонефрита представляет определенные сложности. Сегодня для диагностики данного заболевания прибегают к выполнению КТ, как наиболее точного метода выявления газа. По мнению некоторых авторов, по данным КТ можно предположительно судить и о прогнозе ЭП. Если жидкость при КТ не определяют и визуализируется множество мелких пузырьки газа, то зачастую прогноз неблагоприятен. Об этом также свидетельствует развитие острой почечной недостаточности. Скопление жидкости в почке или околопочечной клетчатке, крупные пузырьки газа, а также газ в чашечно - лоханочной системе свидетельствует о более благоприятном прогнозе.

Литература:

1. Айвазян А. В., Войно - Ясенецкий А. М. Острые заболевания почек и мочевых путей. - М.: Наука, 1985.- 264 с.
2. Амосов А. В. Ультразвуковая диагностика острого пиелонефрита // Всероссийское общество урологов. Пленум: Материалы. - Екатеринбург, 1996. - С. 18 - 19.

3. Новиков И. Ф., Тимофеев С. А., Скрыбин Г. Н. Диагностика и тактика лечения апостематозного пиелонефрита и карбункула почки // Урология и нефрология. - 1982.- № 4. - С. 45 - 48.
4. Папазов Ф. К., Тихий А. Т., Велик И. Э., Алексеенко В. М. Ошибки диагностики острого аппендицита при доминирующей урологической симптоматике // Вестник хирургии. - 1989.- № 1.- С. 120 - 122.
5. Перельман В. М., Буйлов В. М. Алгоритмы рентгено- и ультразвуковой диагностики в урологии // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1992.- № 5 - 6. - С. 17 - 20.
6. Петров Д. А., Игнашин Н. С., Кудрявцев Ю. В. Ультразвуковая диагностика острого пиелонефрита // Урология. - 1999. - № 6. - С. 11-13
7. Синякова Л. А. Ошибки в диагностике острого пиелонефрита // Урология. - 2004.- № 2. - С. 17 - 20.
8. Шулуток Б. И. Воспалительные заболевания почек. - С.-Петербург: Ренкор, 1996.- 256 с.
9. Шухер Б. И., Печёнкина М. Г. Ультразвуковое сканирование в ургентной диагностике острого пиелонефрита // Всероссийское общество урологов. Пленум: Материалы. - Екатеринбург, 1996.- С. 102.
10. Mohsin N, Budruddin M, Lala S, Al-Taie S. Emphysematous pyelonephritis: a case report series of four patients with review of literature // Ren Fail. – 2009.- Vol. 31, N 7.- P. 597 - 601.

References:

1. Ayvazian A. B., Войно - Ясенецкий А. М. Acute diseases of kidneys and urinary pathways. - Moscow: Nauka, 1985.- 264 p. (Rus.).
2. Amosov A. B. Ultrasound diagnosis of acute pyelonephritis // All_russia society of Urologists. Plenum: Materials. - Yekaterinburg, 1996. - P. 18-19 (Rus.).
3. Novikov I. F., et al. Diagnosis and tactics of treatment of aostemotosis pyelonephritiis and renal carbuncle // Urology and Nephrology. – 1982. - № 4. - P. 45-48 (Rus.).
4. Papazov F. K., et al. Errors in diagnosis of acute appendicitis at dominating urological symtoms // Herald for surgery. - 1989.- № 1.- P. 120 – 122 (Rus.).
5. Perelman V. M., et al. Algorithms of X-ray and ultrasounf diagnosis in urology // Herald of roengenology and radiology. - 1992.- № 5 - 6. - P. 17 – 20 (Rus.).
6. Petrov D. A., et al. Ultrasound diagnosis of acute pyelonephritis // Urology. - 1999. - № 6. - P. 11-13 (Rus.)
7. Siniakova L. A. Errors in diagnosis of acute pyelonephritis // Urology. - 2004.- № 2.- P. 17 – 20 (Rus.).
8. Shulutko B. I. Inflammatory diseases of kidneys. – StPetersburg: Renkor, 1996. - 256 p. (Rus.).
9. Shukher B. I., et al. Ultrasound scanning in urgent diagnosis of acute pyelonephritis // All-Russia society of urologists. Plenum: Materials. - Yekaterinburg, 1996.- P. 102 (Rus.).
10. Mohsin N, Budruddin M, Lala S, Al-Taie S. Emphysematous pyelonephritis: a case report series of four patients with review of literature // Ren Fail. – 2009.- Vol. 31, N 7.- P. 597 - 601.

Работа поступила в редакцию 10.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

²А. Ю. Петров, ¹В.М. Сирман, ²А. И. Гоженко, ³З. В. Бабенко

РАННИЕ НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ

¹ Координационный центр трансплантации органов и тканей МЗ Украины, г. Киев;

² ГП Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

³ Городская клиническая больница №10, г. Одесса

Summary. Petrov A. Yu., Sirman V. N., Gozhenko A. I., Babenko Z. V.. **EARLY NON-SURGICAL COMPLICATIONS AFTER KIDNEY'S TRANSPLANTATION FROM LIVE DONOR.** - SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport" of Ukrainian Ministry of Health Care, Odessa, Ukraine. - e-mail: nymba@mail.ru. Early non-surgical complications after kidney's allotransplantation from a live donor have been analyzed. 16.6% of the persons under examination had different early complications including organ's acute rejection and delayed renal graft function. It has been established that clinical performance at these reactions is less informative and non-specific. The most valuable diagnostic technique is ultrasound - guided needle biopsy.

Key words: kidney transplantation, organ's acute rejection, delayed renal graft function, ultrasound-guided needle biopsy.

Реферат. Петров А. Ю., Сирман В.М., Гоженко А. И., Бабенко З. В. **РАННИЕ НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ.** Проанализированы ранние нехирургические осложнения после аллотрансплантации почки от живого донора у 30 пациентов. 16,6% обследованных имели различные виды ранних осложнений – от острого отторжения до отсроченной функции трансплантата. Отмечается, что клиническая картина при данных реакциях малоинформативна и неспецифична. Наиболее информативным диагностическим пособием является пункционная биопсия под контролем ультразвука.

Ключевые слова: трансплантация почки, острое отторжение, отсроченная функция трансплантата, пункционная биопсия под контролем ультразвука.

Реферат. Петров А. Ю., Сирман В. М., Гоженко А. И., Бабенко З. В. **РАННІ НЕХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ ВІД ЖИВИХ ДОНОРІВ.** Проаналізовано ранні нехірургічні ускладнення після алотрансплантації нирки від живих донорів у 30 пацієнтів. 16,6% обстежених мали ранні ускладнення - від гострого відторгнення та відстроченої функції трансплантата. Відмічається, що клінічна картина при даних реакціях малоінформативна та неспецифічна. Найбільш інформативним діагностичним посібником є пункційна біопсія під контролем ультразвуку.

Ключові слова: трансплантація нирки, гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, пункційна біопсія під контролем ультразвуку.

Введение. На данном этапе развития медицины, трансплантация почки является методом выбора для лечения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). По сравнению с диализными методами заместительной терапии, пересадка почки обуславливает лучшую социальную реабилитацию, улучшает качество и длительность жизни [1, 2, 3].

Внедрение современных достижений медицины в хирургическую тактику, в методы консервации донорских органов, наличие новых иммуносупрессивных препаратов,

новейших схем их использования, позволило значительно уменьшить число осложнений и продлить сроки выживаемости реципиентов и их трансплантатов [2].

Все осложнения, происходящие после трансплантации, можно разделить на ранние и поздние, хирургические и нехирургические, почечные и внепочечные, иммунологические, онкологические и т. д. К группе нехирургических осложнений, в раннем послеоперационном (п/о) периоде, можно отнести синдром сверхострого и острого отторжения пересаженного органа, отсроченную функцию трансплантата. Основными причинами данных осложнений являются донорские причины (сопутствующая патология, возраст и т.д.), ишемия, синдром ишемии/реперфузии, иммунологические конфликты, нефротоксичность иммуносупрессоров [6, 8].

Сверхострая реакция отторжения, развивается в первые минуты, часы, дни и представляет собой наиболее выраженную и прогностически худшую реакцию иммунной системы реципиента на донорский орган. Ведущую роль в развитии этой реакции играют иммуноглобулины класса G, обладающие специфичностью к антигенам донора, в результате чего происходит разрушение эндотелия сосудов трансплантата [6, 8]. Данная реакция развивается при несовместимости донора и реципиента по группе крови. Однако, при внедрении в рутинную практику трансплантологии методики определения перекрестной пробы (Cross-match), сверхострое отторжение наблюдается гораздо реже [12, 13].

Тем не менее, ни один из применяемых протоколов иммуносупрессии не исключает развития реакций острого отторжения, которое развивается, как правило, до 3 месяцев после операции. Выделяют такие типы реакций: острую клеточную (ACR- реакцию), развивающуюся, чаще всего, после 5-ти суток с момента трансплантации и хорошо поддающуюся лечению пульс-терапией кортикостероидов и острую гуморальную (AHR-реакция), которая протекает более агрессивно. Эту реакцию сложнее диагностировать и она трудно поддается лечению, что усугубляет прогноз [8, 12, 13].

Цель работы. Изучить основные осложнения нехирургического характера после аллотрансплантации почки в ранний послеоперационный период, определить терапевтическую тактику и возможные профилактические меры.

Материалы и методы. Истории болезни 30-ти пациентов, прооперированных в отделении трансплантации и диализа Одесской областной клинической больницы с 2011 по 2014 г. г., а также амбулаторные карты, сыворотка крови, моча, пункционные биопсии, патологогистохимические результаты. Всем реципиентам трансплантация выполнялась от живых здоровых родственных доноров. Консервация почек проводилась во всех случаях раствором «Кустодиол». Время тепловой ишемии не превышало 190 сек., а время холодной ишемии - 2,5 часа.

При подборе доноров почки мы руководствовались основными требованиями к живым родственным донорам согласно закона Украины №1007 -XIV от 16.07.1999 "О трансплантации органов и других анатомических материалов человеку». Во всех случаях донорами почек являлись лица, которые находятся в родственных отношениях с реципиентами и предъявили добровольное информированное согласие на изъятие органа. Донорами во всех случаях были лица практически здоровые, что оценивалось по клиническому, биохимическому, морфологическому и функциональному показателям.

Иммунологические исследования проводились во всех парах «донор-реципиент» при помощи лимфоцитотоксического теста реакции Cross-match (оценка предсуществующих антител реципиента к лимфоцитам донора) и во всех случаях не достигали 25% (N - до 25%).

Групповая совместимость между донорами и реципиентами соответствовала общепринятым правилам подбора.

Среди пациентов было 13 женщин и 17 мужчин, что составило 43,3% и 56,6% соответственно; средний возраст составил $38,3 \pm 4,5$. ХБП развилась вследствие хронического гломерулонефрита у 19 пациентов или 63,3%; диабетической нефропатии – 5 (16,6%), хронического пиелонефрита - 4 (13,3%) и поликистозной болезни почек в 2-х случаях или 6,6% от общего количества реципиентов. 4 реципиента (13,3%) находились на заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа, с длительностью последнего от 0,8 до 1,7 года, соответственно. 26 пациентов или 86,6% от общей выборки

реципиентов, получали заместительную терапию методом программного гемодиализа. В 18-ти случаях (69,2%) с целью подготовки к трансплантации пациенты получали сеансы гемодиализа (от 2 до 8 сеансов, в среднем 4,6 сеанса); 8 реципиентов (30,7%) находились на гемодиализе от 2 до 6 лет (в среднем - 2,5 года). Из всех реципиентов, находящихся на гемодиализе, 15 человек (57,6%) в качестве сосудистого доступа имели центральный венозный катетер, 11 реципиентов (42,3%) - нативную артерио - венозную фистулу.

По времени восстановления диуреза функцию трансплантата оценивали как немедленную и отсроченную. Пункционные биоптаты изучали макро- и микроскопически методом световой микроскопии. Биоптаты получали в стерильных условиях под контролем ультразвука с использованием абдоминальных конвексных датчиков частотой от 3,5 до 5 МГц. Всем реципиентам проводили стандартные клиничко - лабораторные и инструментальные методы исследования. Всем пациентам, в качестве индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии была назначена 3-х компонентная схема, включающая: ингибитор кальциневрина (сандимун неорал или програф), микофенолат (селлсепт или мифортик) и кортикостероид (медрол) в стандартных терапевтических дозах с дальнейшим мониторингом их концентрации в крови.

Результаты и их обсуждение

По нашим данным ранние осложнения у реципиентов аллотрансплантатов, возникли у 5 пациентов или в 16,6% случаев. Из хирургических осложнений можно выделить: инфекцию мочевых путей у 1 (3,3%) пациента, лимфоцеле и несостоятельность неоцистоуретероанастомоза вследствие некроза дистального отдела мочеточника также отмечены по 1 разу. Осложнения удалось купировать, в последнем случае потребовалось urgentное оперативное вмешательство.

Из нехирургических осложнений были диагностированы острое отторжение трансплантата в 1 случае (3,3%) и отсроченная функция трансплантата у 1 пациента (3,3%). Реакции острого отторжения, по данным разных авторов, возникают с частотой до 60% после трансплантации трупных почек, в отличие от трансплантации от живых доноров, когда отторжение имеет место до 25% случаев. Основными факторами, влияющими на возникновение иммунных реакций и эффективность терапии можно считать молодой возраст реципиента, пожилой возраст донора, время холодовой ишемии более 24 часов, степень сенсибилизации к HLA-антигенам, степень их несоответствия, наличие в анамнезе случаев отторжения, вирусные инфекции (CMV) и погрешности иммуносупрессивной терапии [6, 8, 9, 11, 15]. В нашем случае, криз отторжения развился на 5-е сутки после операции и сопровождался увеличением уровня креатинина, уменьшением диуреза, повышением температуры тела до 38,7° С, повышением АД, лейкоцитозом (Табл.1). При пальпации - увеличением и болезненностью в проекции трансплантата. По данным УЗИ увеличение в размерах трансплантата составило 12,8/7,3 см (10,6/5,9 см исходно), кроме того имело место утолщение коркового слоя, снижение эхогенности мозгового слоя, снижение артериального кровотока, при сохранении проходимости артерии и вены. Следует иметь в виду, что применение кальциневрина может сглаживать клиническую картину кризов, вероятно, за счет нефротоксического действия, и наиболее трудным в данном случае будет диагностика отторжения на фоне острого канальцевого некроза (ОКН).

Таблица 1.

ПОКАЗАТЕЛИ РЕЦИПИЕНТА С ОСТРЫМ ОТТОРЖЕНИЕМ ПОЧКИ

Показатели	1-е сутки	5-е сутки	8-е сутки
АД, мм рт.ст.	130/85	160/100	130/80
Температура тела, гр.С	36,9	38,7	36,7
Лейкоциты кр., 10/9/л	7,2	15,6	6,9
Гемоглобин кр., г/л	109	103	112
Креатинин кр.,мкмоль/л	143	289	128
Мочевина кр., ммоль/л	8,6	12,2	7,4
Диурез/сут, мл	2700	500	1600
Протеинурия, г/л	0.6	1,5	0,1

Золотым стандартом в диагностике иммунных реакций является пункционная

биопсия, выполнение которой обязательно. В нашем случае результаты биопсии по международной классификации Banff соответствовали типу 1В острого клеточного отторжения. Как известно, наиболее частым первым эпизодом острого отторжения есть клеточное, развивающиеся, как правило, на 4 - 6 сутки послеоперационного периода и соответствует 1 - 2 степени по Banff. В лечении первых эпизодов острого отторжения используют антимочетарные антитела, эффективность которых достигает 95%, однако методом выбора все еще является пульс-терапия кортикостероидами, которая и была использована у нас в клинике на протяжении 3-х суток [4, 5, 7 - 11]. Данный реципиент, после нормализации всех показателей и корректировки иммуносупрессии, был выписан из стационара на 42-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Еще одним осложнением в нашем случае явилась отсроченная функция трансплантата (ОФТ), которая является проявлением острой почечной недостаточности аллографта или острого канальцевого некроза. Основной причиной данного осложнения можно считать тяжелое ишемическое повреждение, связанное с перфузией у донора, хирургической техникой и временем тепловой ишемии, а также методом консервации и сроком холодовой ишемии (так, согласно данных [11] при увеличении времени холодовой ишемии на каждые 6 часов, вероятность ОФТ возрастает на 23%). Частота острой коронарной недостаточности (ОКН) варьируется от 29% до 78% при трансплантации от трупных доноров (эксплантация на небиющемся сердце), до 8% при трансплантации от живых доноров [9, 15]; частота не восстановления функции трансплантата составляет 8% - 10%, что связывают как с тяжелым ишемическим повреждением и переходом в острый кортикальный некроз, так и с наслоением на ОКН реакции острого криза отторжения, что, само по себе, ухудшает прогноз и уменьшает среднюю выживаемость аллографта. По некоторым данным, наличие в анамнезе ОФП может негативно влиять в будущем на функционирование пересаженного органа, однако это остается предметом дискуссии [11, 12, 15, 16]. В нашем случае, сразу после подключения органа к кровотоку реципиента мочеотделения не наблюдалось и к концу первых суток диурез составил 200 мл при адекватном инфузионном обеспечении, отсутствии обструкции мочевого катетера, нормальной концентрации иммуносупрессивных препаратов и отсутствием других осложнений.

По данным лабораторных анализов отмечали отсутствие падения уровней шлаков крови (нормализация показателей в течение 7 - 12 суток - при нормальной функции), анемия, гиперкалиемия, незначительная протеинурия (Табл. 2); по данным УЗИ

Таблица 2.

ПОКАЗАТЕЛИ РЕЦИПИЕНТА С ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

Показатели	1-е сутки	5-е сутки	14-е сутки
АД, мм рт.ст.	160/100	160/100	140/90
Температура тела, гр.С	36,8	38,7	36,7
Лейкоциты кр., 10 ⁹ /л	8,4	9,1	7,5
Гемоглобин кр., г/л	97	105	104
Креатинин кр., мкмоль/л	425	287	152
Мочевина кр., ммоль/л	17,8	13,9	8,5
Диурез/сут, мл	200	700	1800
Протеинурия, г/л	0,7	0,09	0,12
Калий кр, ммоль/л	6,2	4,2	3,9

трансплантата: размеры в динамике без изменений (12,5/6,2 см), снижение артериального кровотока, утолщение коркового слоя, увеличения индекса резистентности. Как и для кризов отторжения, пункционная биопсия остается наиболее информативным методом диагностики, в нашем случае диагноз был подтвержден морфологически. Особого лечения, как правило, ОФТ не требует, в большинстве случаев процесс обратим, может потребоваться несколько сеансов гемодиализа и постоянный контроль: волеического статуса, электролитного баланса, биохимических анализов крови, системы свертывания крови [12, 13, 16]. В нашем случае, длительность ОФТ составила 15 суток, проведено 6 сеансов гемодиализа, что сходится с литературными данными (средний срок 20,5 суток, сеансов ГД

7 - 8). На 56-е сутки п/о периода пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Выводы

Несмотря на достижения клинической трансплантологии, пересадка органов связана с определенным количеством осложнений, среди которых можно выделить реакции иммунологического характера и реакции, обусловленные ишемическим повреждением трансплантата.

Клиническая картина при данных реакциях малоинформативна и неспецифична. Золотым стандартом в диагностике является пункционная биопсия под контролем УЗИ.

Литература

1. Cornella C, Brustia M, et al. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age// *Transpl. Proc.*- 2008 – Vol.. 40. - P.1865 - 1866
2. Matas A.J., Lowson W., et al. Employment patterns after successful kidney transplantation// *Transplantation*- 1996- Vol. 61- P.729-733.
3. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant// *N.Egl.J.med*- 1999- Vol. 341- P.1725-1729/
4. Траилин А. В. Морфологический и молекулярно-генетический мониторинг трансплантированной почки – путь к увеличению срока ее выживаемости// *Укр. Мед. Часопис*- 2007- Т.10- №1- с 81-87.
5. Траилин А. В. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика острого антителопосредованного отторжения почечного аллотрансплантата// *Вестник и восст. медицины*- 2009- Т.10-№1- с 22-25.
6. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft resection acute and chronic studies// *Contrib. nephrol.* – 2008- 159: 122-34.
7. Solez K, Colvin RB, Banff classification on renal allograft pathology// *AMJ Transplant* – 2007- 7(10): 2221-6.
8. Cornell LD, Smith RN. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance // *Annu Rev. Patholol*- 2008-3:189-220.
9. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts// *Expert Opin. Investig Drugs* – 2007-16(5):625-23.
10. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation// *nengl j med*- 2004; 354(26):2715-29. [Ncbi.nlm.gov/pubmed/15616206](http://ncbi.nlm.gov/pubmed/15616206).
11. Готье С.В. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов/ под ред. Готье С.В.- М- 2014- с 98-105.
12. Colvin R.B. et al. Renal allograft pathology/ Jenette JC et al. // *Heph falls pathology of kidney*- Philadelphia: Lippincott roven.- 2006- p.1348-1490/
13. Мойсюк Я. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезней трансплантированной почки / Общество нефрологов России. - 2004. – 118 с.
14. Avery R.K. Infectious disease following kidney transplant: core curriculum 2010. *Am. J. Kidney. Dis.* 2010; 55(4):755–771.
15. Karam G et al. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival// *Transplantation*- 2004-78(5): 725-9.
16. Bugge GF, Hartmann A et al. Immediate and early renal function after living donor transplantation// *Nefrol. Dial. Tranplant.*- 1999-14: 389-393.

References

1. Cornella C, Brustia M, et al. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age// *Transpl. Proc.*- 2008 – Vol.. 40. - P.1865 - 1866
2. Matas A.J., Lowson W., et al. Employment patterns after successful kidney transplantation// *Transplantation*- 1996- Vol. 61- P.729-733.
3. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant// *N.Egl.J.med*- 1999- Vol. 341- P.1725-1729/
4. Trailin A. B. Morphological and molecular-genetic monitoring of transplanted kidney – a pathway to the enlargement of its survivness// *Ukr Med Herald.* - 2007- Vol.10- №1. – P. 81-87 (Rus.).

5. Trailin A. B. Morphological and immunohistochemical diagnosis of acute antibody-related rejection of renal allotransplantat // Herald of Rehabilitative Medicine. – 2009. - Vol.10. - №. 1. – P. 22 – 25 (Rus.).
6. Tomasoni S, Remmuzi G, Benigni A. Allograft resection acute and chronic studies// Contrib. nephrol. – 2008- 159: 122-34.
7. Solez K, Colvin RB, Banff classification on renal allograft pathology// AMJ Transplant – 2007- 7(10): 2221-6.
8. Cornell LD, Smith RN. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance // Annu Rev. Patholol- 2008-3:189-220.
9. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts// Expert Opin. Investig Drugs – 2007-16(5):625-23.
10. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation// nengl j med- 2004; 354(26):2715-29. Ncbi.nlm.gov/pubmed/15616206.
11. Gothiye C. B. Immunosuppression at transplantation of solid organs / Ed. Gothie C.B. – Mocsov: GOETar, 2014. - P.98 – 105 (Rus.).
12. Colvin R.B. et al. Renal allograft pathology/ Jenette JC et al. //Heph falls pathology of kidney- Philadelphia: Lippincott roven.- 2006- p.1348-1490/
13. Moysuck Ya. G. Clinical recommendations for diagnosis and treatment of transplanted kidney diseases: Russian Nephrological Society. - 2004. – 118 p. (Rus.)
14. Avery R.K. Infectious disease following kidney transplant: core curriculum 2010. Am. J. Kidney. Dis. 2010; 55(4):755–771.
15. Karam G et al. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival// Transplantation- 2004-78(5): 725-9.
16. Bugge GF, Hartmann A et al. Immediate and early renal function after living donor transplantation// Nefrol. Dial. Tranplant.- 1999-14: 389-393.

Работа поступила в редакцию 09.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 616.33:342.092

Е. М. Левченко

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКООЛЕИНОВОГО ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС

КУ «Одесская областная клиническая больница»

Summary. Levchenko E. M. **THE EFFECT OF HIGH OLEIC SUNFLOWER OIL ON LIPIDS CONTENT INTO RAT LIVER AND SERUM.** *Aim:* To make comparative estimate of action on fatty metabolism in liver usual (linoleic) sunflower oil and high oleic sunflower oil.

Materials and methods: Usual (linoleic) sunflower oil and high oleic sunflower oil were used. Rats feed nonfat ration (NFR) – 1 group, NFR + 5 % usual sunflower oil – 2 group, and NFR + 5 % high oleic sunflower oil – 3 group. The feeding was continued 30 days. The content of triglycerides (TG) an common cholesterine (CC) were determined in the liver and serum. Fatty acid composition was determined by chromatographic method.

Results: Usual sunflower oil increased of rat weight but high oleic sunflower rues not. Additions of oils increased content of TG in serum. Content CC in serum no depended from additions of vils, but usual oil increased CC in liver in 2 times. Addition of usual oil decreased content polyunsaturated fatty acids (PUFA) ω -3, but high oleic oil increased. The relation ω -6/ ω -3 increased in 5 times after usual oil, but in 1,3 times after high oleic oil.

Conclusion: The high oleic sunflower oil realized positive action on fat metabolism.

Keywords: fat nutrition, sunflower oil, oleic acid, fat metabolism, PUFA.

Реферат Левченко Е. М. **ВЛИЯНИЕ ВЫСОКООЛЕИНОВОГО ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС.** Высокоолеиновое подсолнечное масло, в отличие от обычного подсолнечного масла, не увеличивает вес крыс и содержание жира в печени, но повышает в печени содержание жирных кислот ω -3 ряда.

Ключевые слова: жировое питание, подсолнечное масло, олеиновая кислота, жировой обмен, ПНЖК.

Реферат. Левченко О. М. **ВПЛИВ ВИСОКООЛЕЇНОВОЇ СОНЯШНОЇ ОЛІЇ НА ВМІСТ ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ.** Високоолеїнова соняшникова олія, на відміну від звичайної соняшникової олії, не збільшує вагу щурів і вміст жиру в печінці, але підвищує в печінці вміст ω -3 жирних кислот.

Ключові слова: жирове харчування, соняшникова олія, олеїнова кислота, жировий обмін, ПНЖК.

Введение

В связи с тем, что потребность человека в линолевой жирной кислоте, содержащейся в больших количествах (около 60 %м в подсолнечном масле, весьма ограничена (не более 6-7 г/сутки) [1. 2] и принимая во внимание, что избыток этой кислоты может оказывать негативное действие на состояние организма [3], возникла необходимость замены ее в составе подсолнечного масла на совершенно безвредную олеиновую кислоту [4].

Селекционеры ряда стран (РФ, Украины, Франции, США и др.) создали сорта и гибриды подсолнечника с высоким (до 85 %) содержанием олеиновой кислоты и низким (менее 10 %) содержанием линолевой кислоты [5].

Цель данной работы состояла в проведении сравнительного исследования влияния подсолнечных масел с разным содержанием олеиновой кислоты на некоторые показатели жирового обмена у крыс, получавших стандартный безжировой рацион (БЖР).

Материалы и методы исследования

В качестве высоколинолевого подсолнечного масла было использовано масло «Щедрый дар» производства ЧАО «Полтавский маслоэкстракционный завод» и в качестве высокоолеинового – подсолнечное масло из гибрида подсолнечника «Оранжевый» (СГИ) производства НПА «Одесская биотехнология» [4]. Жирнокислотный состав этих масел, определенный с помощью хроматографических методов [6], представлен в таблице 1. Из этих данных видно, что в обычном подсолнечном масле содержится 57,12 % линолевой кислоты и 30,29 олеиновой, тогда как в высокоолеиновом олеиновая кислота составляет 84,57 %, линолевая – 6,16 %.

Таблица 1

Жирнокислотный состав высокоолеинового подсолнечного масла (%)

Жирная кислота	Подсолнечное масло (линолевое)	Высокоолеиновое подсолнечное масло
Миристиновая (C _{14:0})	0,12	0,06
Пальмитиновая (C _{16:0})	6,53	4,15
Пальмитоолеиновая (C _{16:1})	0,12	0,13
Стеариновая (C _{18:0})	2,86	2,75
Олеиновая (C _{18:1})	30,29	84,57
Линолевая (C _{18:2})	57,12	6,16
Линоленовая (C _{18:3})	0,08	0,21
Арахидовая (C _{20:4})	0,26	0,28
Бегеновая (C _{22:0})	0,81	1,06

В опыте было использовано 18 белых крыс линии Вистар (самцы, 5 мес., средняя живая масса 235±11 г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – получала БЖР, 2-ая – БЖР, в котором 5 % крахмала были заменены на 5 % обычного подсолнечного масла и 3-я группа, которая получала БЖР с 5 % высокоолеинового подсолнечного масла (табл. 2).

Таблица 2

Состав рационов для крыс (%)

Компонент	БЖР	БЖР+ 5 % подсолнечного масла	БЖР + 5 % высокоолеинового подсолнечного масла
Крахмал	66,0	61,0	61,0
Соевый шрот	15,0	15,0	15,0
Овальбумин	5,0	5,0	5,0
Сахар	9,0	9,0	9,0
Минеральная смесь [11]	4,0	4,0	4,0
Витаминная смесь [11]	1,0	1,0	1,0
Подсолнечное масло (линолевое)	0	5,0	0
Высокоолеиновое подсолнечное масло	0	0	5,0

Продолжительность кормления составила 30 дней, а суточное потребление корма было 22-23 г.

Эвтаназию животных осуществляли на 21-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Извлекали печень и получали сыворотку крови.

В гомогенате печени и в сыворотке крови определяли ферментативными методами содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) [7]. Экстракцию липидов

осуществляли по Доулу [8]. Жирнокислотный состав липидов определяли хроматографическими методами [6].

Результаты и их обсуждение

В таблице 3 представлены результаты определения прироста живой массы крыс, получавших высокоолеиновое подсолнечное масло. Как видно из этих данных, крысы вполне могут обходиться без жиров, поскольку прирост живой массы крыс, не получавших никаких жиров, не отличается от аналогичного показателя у крыс, получавших высокоолеиновое подсолнечное масло. В то же время, добавка к корму линолевого подсолнечного масла достоверно увеличивает прирост живой массы.

Таблица 3

Прирост массы тела крыс, получавших высокоолеиновое подсолнечное масло ($M \pm m$, $n=6$ во всех группах)

№№ п/п	Группы	Прирост массы	
		Абсолютный, г/30 дн.	Относительный, %
1	БЖР (безжировой рацион)	78,0±5,8	33,9±1,5
2	БЖР + линолевое подсолнечное масло	102,7±5,9 $p < 0,01$	43,0±0,6 $p < 0,01$
3	БЖР + высокоолеиновое подсолнечное масло	76,8±4,8 $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$	32,7±2,4 $p > 0,5$ $p_1 < 0,01$

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p_1 – в сравнении с гр. 2.

На рис. 1 представлены результаты определения содержания ТГ в печени и в сыворотке крови крыс, получавших разные рационы. Видно, что ввод масел слабо повышает уровень ТГ в печени, но достоверно увеличивает в сыворотке, причем в существенно большей степени при вводе высокоолеинового подсолнечного масла.

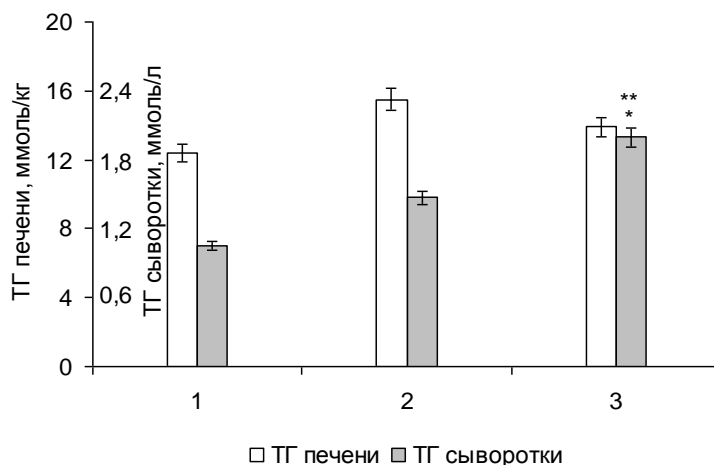


Рис. 1. Содержание ТГ в печени и сыворотке крови крыс, получавших высокоолеиновое подсолнечное масло: 1 – БЖР, 2 – БЖР + 5 % линолевого подсолнечного масла, 3 – БЖР + 5 % высокоолеинового подсолнечного масла

(* – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 1; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 2)

На рис. 2 показано изменение содержания ОХ в печени и в сыворотке крови крыс, получавших разные рационы. Видно, что ввод подсолнечного масла (как обычного, так и высокоолеинового) повышает уровень ОХ в печени, причем в значительно большей степени при вводе линолевого подсолнечного масла. В сыворотке крови крыс уровень ОХ мало изменяется от ввода подсолнечного масла.

В таблице 4 представлены результаты определения содержания полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые считаются незаменимыми [9], в липидах печени (фракция триглицеридов и эфиров холестерина). Из этих данных видно, что у крыс, находящихся на

БЖР, определяются все ПНЖК, в том числе и ω -3 ряда. Ввод в рацион обычного подсолнечного масла увеличивает более, чем в 4 раза содержание линолевой кислоты, однако снижает содержание таких ω -3 ПНЖК как эйкозапентаеновая и докозагексаеновая. При этом соотношение ω -6/ ω -3, которое в липидах печени крыс, получавших БЖР с вводом обычного масла, увеличивается в 5 раз – с 13,3 до 65,2.

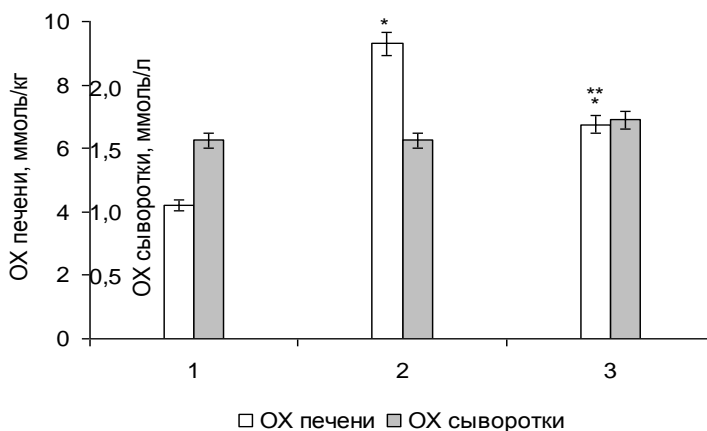


Рис. 2. Содержание ОХ в печени и сыворотке крови крыс, получавших высокоолеиновое подсолнечное масло (1-3; * и ** – см. рис. 1)

Таблица 4

Содержание (%) полиненасыщенных жирных кислот в липидах печени крыс, получавших высокоолеиновое подсолнечное масло

Жирная кислота	1-ая гр. БЖР	2-ая гр. БЖР+обычное подсолн. масло	3-я гр. БЖР+ высокоолеиновое подсолн. масло
Линолевая (C _{18:2} , ω -6)	6,23	27,29	11,27
Линоленовая (C _{18:3} , ω -3)	0,18	0,23	0,31
Арахидоновая (C _{20:4} , ω -6)	2,27	2,69	1,32
Эйкозапентаеновая (C _{20:5} , ω -3)	0,10	0,01	0,02
Докозапентаеновая (C _{22:5} , ω -3)	0,13	0,09	0,12
Докозагексаеновая (C _{22:6} , ω -6)	0,23	0,13	0,27
$\Sigma\omega$ -6/ $\Sigma\omega$ -3	13,3	65,2	17,5

Ввод высокоолеинового подсолнечного масла в меньшей степени увеличивает содержание линолевой кислоты и почти в 2 раза снижает содержание арахидоновой. В отличие от обычного подсолнечного масла высокоолеиновое масло достоверно увеличивает содержание всех ω -3 ПНЖК. При этом соотношение ω -6/ ω -3 составило 17,5, что близко к соответствующему показателю для липидов печени крыс, получавших БЖР.

Учитывая важность более низкого соотношения ω -6/ ω -3 для образования более физиологичных эйкозаноидов [10], можно утверждать, что высокоолеиновое подсолнечное масло и по этому показателю существенно превосходит обычное (линолевое) подсолнечное масло.

Выводы

1. Высокоолеиновое подсолнечное масло в отличие от линолевого подсолнечного масла не увеличивает живую массу и в меньшей степени повышает содержание холестерина в печени.

2. Высокоолеиновое подсолнечное масло повышает в сыворотке крови содержание триглицеридов, а, следовательно, и продукцию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

3. Высокоолеиновое подсолнечное масло, в отличие от обычного масла,

существенно увеличивает содержание в липидах печени ω -3 ПНЖК.

Литература

1. Левицкий А. П. Идеальная формула жирового питания / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2002. – 65 с.
2. Титов В. Н. Олеиновая жирная кислота, олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 3-13.
3. Relation of dietary linoleic acid to blood pressure. The international study of macro-micronutrients and blood pressure study / К. Миура, J. Stamler, Н. Nakagawa [et al.] // Hypertension. – 2008. – v. 52, № 2. – P. 408-414.
4. Левицкий А. П. Оливка: уникальное подсолнечное масло, аналог оливкового / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2013. – 28 с.
5. Кириченко В. В. Гібриди соняшнику селекції Інституту рослинництва ім. В. Я. Юр'єва НААН / В. В. Кириченко, Є. С. Бондаренко, С. І. Святченко // Зб. «Агрономіка соняшника». – 2011. – т. 2. – С. 3-8.
6. Левицкий А. П. Методы исследования жиров и масел / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков. – Одесса: КП ОГТ, 2015. – 32 с.
7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н. У. Теца. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 128, 459-460.
8. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов / М. Кейтс. – М.: Мир, 1975. – 334 с.
9. Титов В. Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын. – М., Тверь: Триада, 2006. – 672 с.
10. Effects of different dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid rations on boar reproduction / Y. Lin, X. Cheng, J. Mao [et al.] // Lipids Health. Dis. – 2016. – v. 15, № 31. – P. 1-10.
11. Эггум Б. Методы оценки использования белка животными / Б. Эггум. – М.: Колос, 1977. – 189 с.

References

1. Levitsky A. P. Idealnaya formula zhyrovogo pitaniya [The ideal formula of fatty food]. Odessa, KP OGT, 2002: 65.
2. Titov V. N. Oleic fatty acid, oleic, linolic, linolenic and low-density lipoproteins. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2006; 6: 3-13.
3. Miura K., Stamler J., Nakagawa H. [et al.]. Relation of dietary linoleic acid to blood pressure. The international study of macro-micronutrients and blood pressure study. Hypertension. 2008; 52 (2): 408-414.
4. Levitsky A. P. Olivka: unikalnoye podsolnechnoye maslo, analog olivkovogo [Olivka: the unique sunflower oil, the analogue to olive oil]. Odessa, KP OGT, 2013: 28.
5. Kirichenko V. V., Bondarenko E. S., Svyatchenko S. I. Sunflower gibrides of Juriew Plant ground institute NAAS. Zbirnyk «Agronomika sonjashnyka». 2011; 2: 3-8.
6. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. Methods to investigate fats and oils. Odessa: KP OGT, 2015. – 32 p.
7. Entsiklopediya klinicheskikh laboratornykh testov [The encyclopedia of clinical laboratoric tests]. Red. N. U. Tica. Moskva: Labinform, 1997: 128, 459-460.
8. Keys M. Methods of lipidology. Receiving, analise and identification of lipids. M., Mir, 1975: 334.
9. Titov V. N., Lisitsyn D. M. Zhyrnye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsyna [Fat acids. Physical chemistry, biology and medicine]. Tver, Triada, 2006: 672.
10. Lin Y., Cheng X., Mao J. [et al.]. Effects of different dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid rations on boar reproduction. Lipids Health. Dis. 2016; 15 (31): 1-10.
11. Eggum B. Metody otsenki ispol'zovaniya belka zhiivotnymi [Methods to evaluate utilization of proteins by animal]. Moskva: Kolos, 1977: 189.

Работа поступила в редакцию 09.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

А. В. Бочаров

РАЗВИТИЕ МУКОЗИТА В ТОЛСТОЙ КИШКЕ КРЫС ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБИОЗЕ И ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

*Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы
E-mail: flavan@mail.ru*

Summary. Bocharov A. V. **DEVELOPMENT OF MUCOSITIS IN COLON OF RATS AT INTESTINAL DYSBIOSIS AND TOXIC HEPATITIS.** – Bukovinsky State Medical University, Chernovtsy. - **The objective.** To determine the development of colitis at the combination of hepatitis and dysbiosis. **Materials and methods:** Dysbiosis in rats was caused by lincomycin (60 mg / kg in drinking water for 5 days). Toxic hepatitis was reproduced by intramuscular administrations of hydrazine hydrochloride in a dose of 100 mg / kg. In some rats hepatitis was induced on a background of dysbiosis. Dysbiosis degree was determined by the Levitsky method (as the ratio of the relative activities of urease and lysozyme). Systemic inflammation in colon mucosa was determined by the level of MDA and the activity of proteases. **Results:** Development of mucositis was established in mucosa of small and large intestines at dysbiosis and hepatitis. When combined, dysbiosis and hepatitis affected stronger. The levels of MDA and proteases in colon mucosa have increased. **Conclusion:** Hepatitis, especially on the background of the intestinal dysbiosis, causes the development of mucositis of colon. Dysbiosis plays an important role in the mucositis pathogenesis.

Key words: colitis, dysbiosis, hepatitis.

Реферат. Бочаров А. В. **РАЗВИТИЕ МУКОЗИТА В ТОЛСТОЙ КИШКЕ КРЫС ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБИОЗЕ И ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ.** При кишечном дисбиозе, токсическом гепатите и их сочетании в слизистой толстой кишки крыс увеличивается степень дисбиоза и развивается мукозит (колит).

Ключевые слова: колит, дисбиоз, гепатит.

Реферат. Бочаров А. В. **РОЗВИТОК МУКОЗИТА В ТОВСТІЙ КИШЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ КИШКОВОГО ДИСБІОЗА ТА ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТА.** При кишковому дисбіозі, токсичному гепатиті та їх комбінації в слизовій товстій кишці щурів збільшується ступінь дисбіозу і розвивається мукозит (коліт).

Ключові слова: коліт, дисбіоз, гепатит.

Введение. Воспаление слизистой оболочки (мукозит) толстой кишки при дисбактериозе наблюдали многие авторы [1, 2]. Имеются также данные о влиянии патологии печени на состояние толстой кишки [3-5]. На тесную связь дисбиоза и состояния печени указано в ряде работ, обобщенных в монографии А. П. Левицкого и др. [6].

Целью настоящего исследования стало определение развития мукозита толстой кишки (неспецифического колита) при сочетанной патологии: кишечном дисбиозе и токсическом гепатите.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на 32 белых крысах линии Вистар (самцы, 1 месяц, средняя живая масса 80±5 г), распределенных в 4 равных группы: 1-ая – контроль (норма); 2-ая – экспериментальный кишечный дисбиоз; 3-я – экспериментальный токсический гепатит; 4-ая – сочетание дисбиоза и гепатита.

Экспериментальный кишечный дисбиоз воспроизводили с помощью антибиотика линкомицина [7]. Для этого крысы получали в течение 5 дней с питьевой водой линкомицин в дозе 60 мг/кг. Использовали препарат линкомицин-Дарница в ампулах, содержащих раствор линкомицина-гидрохлорида моногидрата в концентрации 300 мг/мл в пересчете на чистый линкомицин.

Экспериментальный токсический гепатит воспроизводили с помощью гидразина гидрохлорида, который вводили в/мышечно один раз в дозе 100 мг/кг за 2 дня до умерщвления [8]. При сочетанной патологии крысам с первого дня опыта в течение 5 дней давали линкомицин, а на 19-й день опыта вводили гидразин.

Умерщвление животных осуществляли на 21-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали дистальный отдел тонкой кишки (подвздошная кишка) и слепую кишку, которые отмывали от содержимого 0,9 %-ным NaCl. Соскабливали слизистые и хранили до исследования при минус 30 °С. В гомогенатах слизистой тонкой кишки определяли степень дисбиоза по Левицкому [9], рассчитывая соотношение относительных активностей уреазы и лизоцима. В гомогенате слизистой толстой кишки определяли уровень биохимических маркеров воспаления [10]: содержание МДА [11] и активность протеолитических ферментов по гидролизу казеина (ОПА) [10].

Кроме того, определяли активность уреазы (маркер микробного обсеменения) по гидролизу мочевины [12] и активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) бактериолитическим методом [13].

Статобработку полученных результатов проводили общепринятыми методами [14], принимая за достоверные различия между средними показателями значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 показана степень дисбиоза в слизистой тонкой кишки крыс после введения линкомицина (гр. 2), гидразина (гр. 3) и их сочетания (гр. 4). Видно, что при моделировании дисбиоза или гепатита степень дисбиоза возрастает в 3,5-4 раза, тогда как при их сочетании – почти в 9 раз.

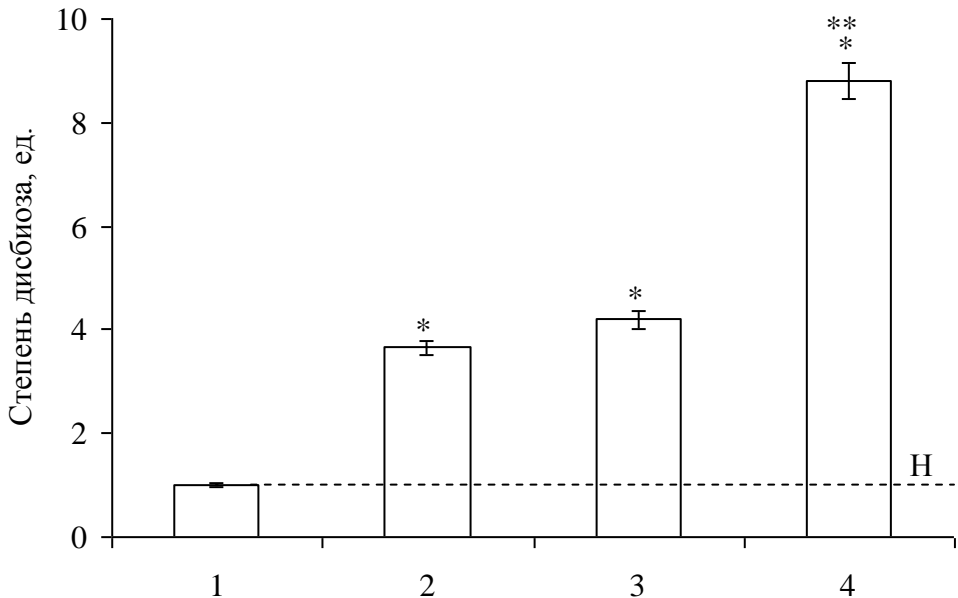


Рис. 1. Степень дисбиоза слизистой тонкой кишки крыс (1 – контроль, 2 – дисбиоз, 3 – гепатит, 4 – дисбиоз+гепатит)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1; **– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 3

Аналогичная ситуация наблюдается и в слизистой толстой кишки (рис. 2), причем сочетание дисбиоза с гепатитом увеличивает степень дисбиоза в этой ткани более, чем в 13 раз.

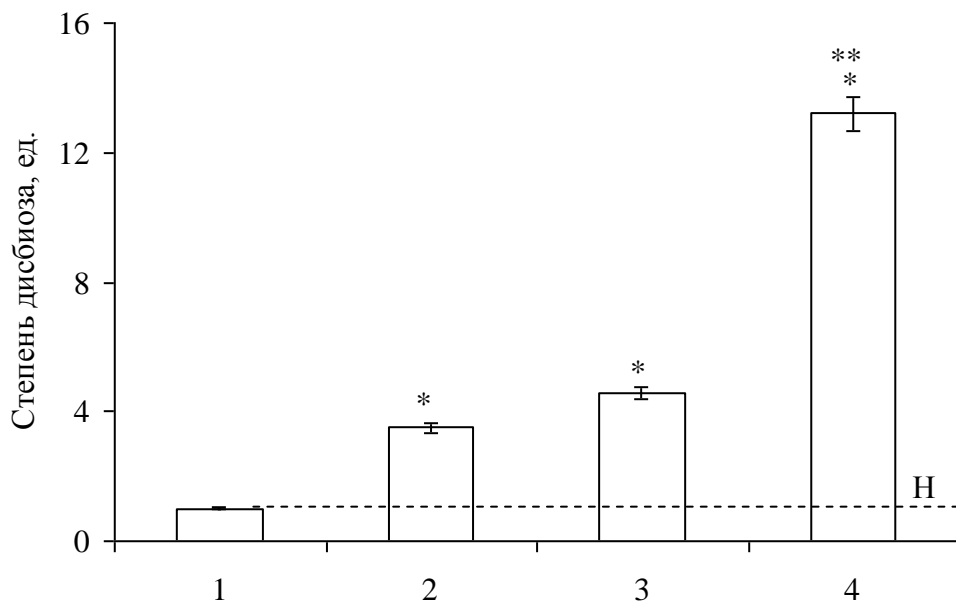


Рис. 2. Степень дисбиоза слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)

*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1; **– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 3

Увеличение степени дисбиоза в толстой кишке происходит как за счет роста активности уреазы (в среднем в 2 раза) (рис. 3), так и за счет значительного (более чем в 6 раз) снижения активности лизоцима (рис. 4).

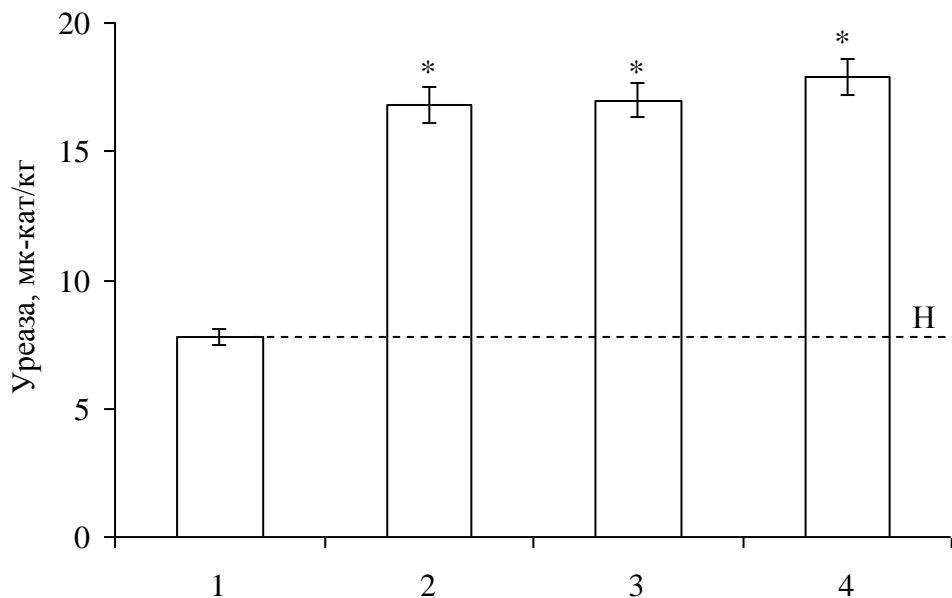


Рис. 3. Активность уреазы в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)

*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1

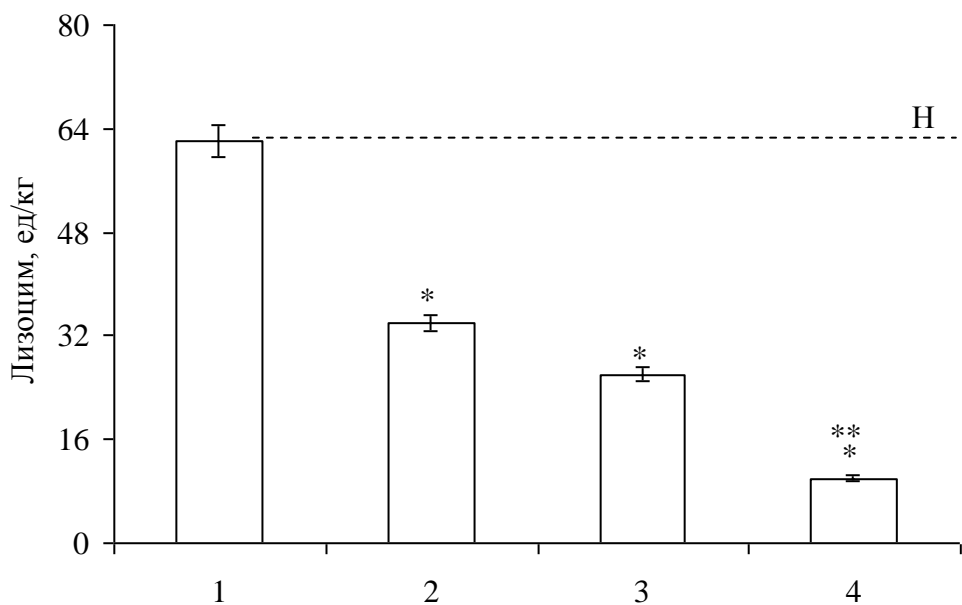


Рис. 4. Активность лизоцима в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1; **– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 3

Оба вида патогенного воздействия на организм (и дисбиоз, и гепатит) оказывают одинаковое провоспалительное действие на слизистую толстой кишки, о чем свидетельствует достоверное (и примерно одинаковое) увеличение уровня биохимических маркеров воспаления: содержание МДА (рис. 5) и ОПА (рис. 6).

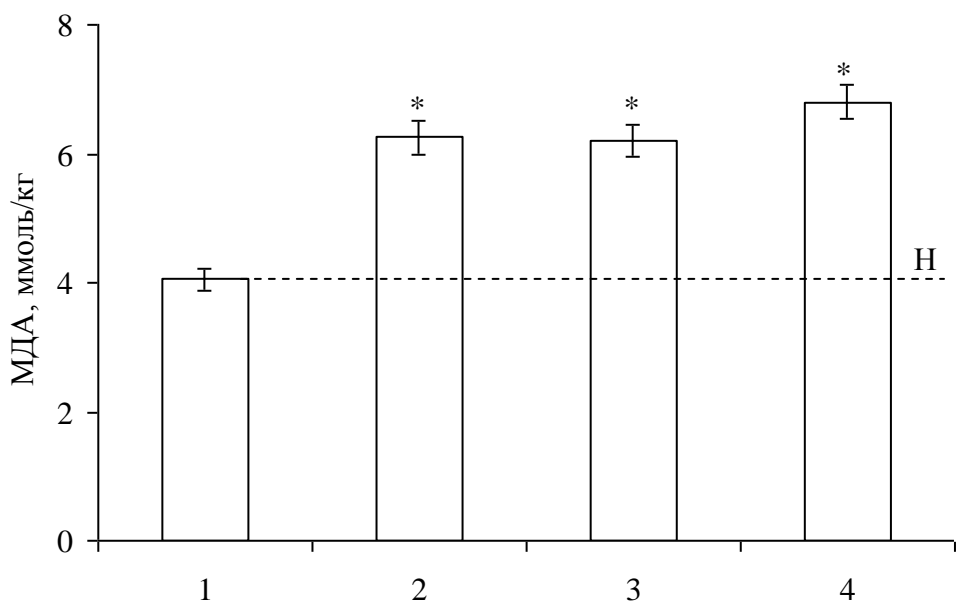


Рис. 5. Содержание МДА в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1

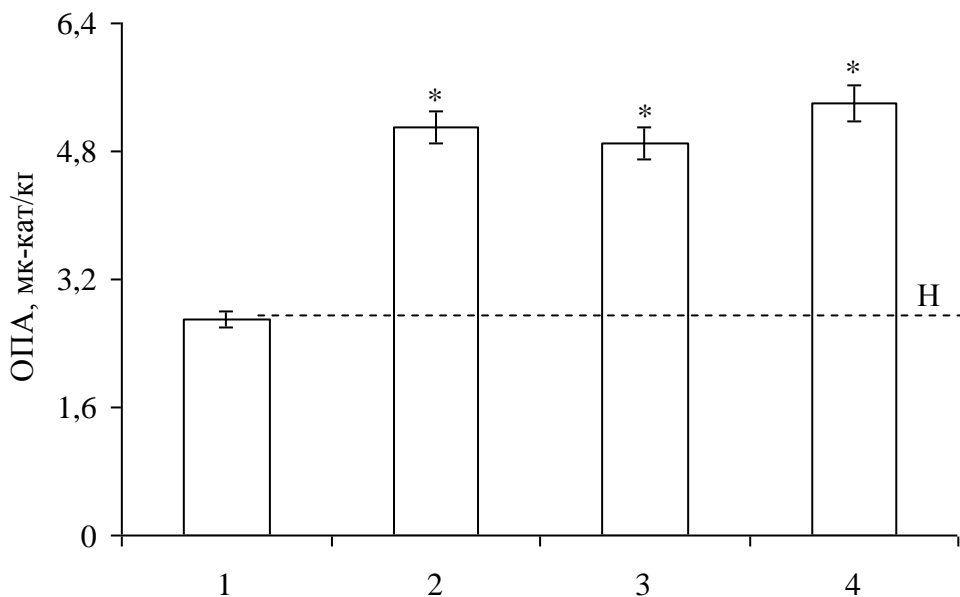


Рис. 6. Уровень ОПА в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1

Сочетание двух патогенных воздействий несколько увеличивает уровень маркеров воспаления, однако, в обоих случаях $p > 0,05$.

Таким образом, проведенные исследования показали, что слизистая толстой кишки весьма чувствительна к патогенным воздействиям, в патогенезе которых ведущую роль играет дисбиоз. Влияние патологии печени на толстую кишку также можно объяснить проявлениями дисбиоза, учитывая насколько важную роль играет печень в регуляции эндогенного микробиоценоза [6].

Полученные результаты ставят на повестку дня широкое использование антидисбиотических средств [15] для профилактики и лечения колитов.

Выводы

1. Введение антибиотика линкомицина или гепатотоксического средства гидразина вызывают развитие кишечного дисбиоза.
2. На фоне дисбиоза в слизистой толстой кишки развивается мукозит (колит).
3. Для профилактики и лечения колита целесообразно использовать антидисбиотические средства.

Литература:

1. Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом / И. А. Лягина, Т. К. Корнева, О. В. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – т. 18, № 2. – С. 48-54.
2. Єгорова С. Ю. Індивідуальні зміни цитокінового статусу залежно від стану мікробіоценозу товстої кишки хворих на неспецифічний виразковий коліт / С. Ю. Єгорова, К. Г. Гаркава, В. Є. Кудрявцева // Медична хімія. – 2010. – т. 12, № 1. – С. 105-108.
3. Козлова И. В. Клиническое значение функциональных и структурных изменений кишечника при хроническом холецистите / И. В. Козлова, С. В. Волков // Клиническая медицина. – 2007. – т. 85, № 10. – С. 52-55.
4. Münch A. Dihydroxy bile acids increase mucosal permeability and bacterial uptake in human colon biopsies / A. Münch, M. Ström, J. D. Söderholm // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – v. 42, № 10. – P. 1167-1174.
5. Особенности микробиоценоза толстой кишки людей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта / Л. Н. Терновская, М. Н. Гапон, Н. С. Хиштова [и др.] //

ЖМЭИ. – 2009. – № 3. – С. 89-92.

6. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.

7. Экспериментальные методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 22-23.

8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С. М. Дрогатов, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун [и др.]. – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

9. Патент на корисну модель № 43140. МПК 2009 G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. № u 2008 15092 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.

10. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

11. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // В кн.: Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

12. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. Выпуск. – С. 49-50.

13. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

14. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

15. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4(89). – С. 89-92.

References

1. Lyagina I. A., Korneva T. K., Golovenko O. V. [et al.]. Characteristics of intestinal microflora in patients with ulcerative colitis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 18(2): 48-54.

2. Egorova S. Yu., Garkava K. G., Kudryavtseva V. E. Individual changes of the cytokine status depending on microbiota of colon in patients with ulcerative colitis. *Medichna khimiya*. 2010; 12(1): 105-108.

3. Kozlova I. V., Volkov S. V. Clinical significance of functional and structural changes of intestine in chronic cholecystitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2007; 85(10): 52-55.

4. Münch A., Ström M., Söderholm J. D. Dihydroxy bile acids increase mucosal permeability and bacterial uptake in human colon biopsies. *Scand. J. Gastroenterol*. 2007; 42(10): 1167-1174.

5. Ternovskaya L. N., Gapon M. N., Khishtova N. S. [et al.]. Features of microbiota of colon in people with dysfunctional disorders of biliary tract. *ZhMEI*. 2009; 3: 89-92.

6. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011:141.

7. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [et al.]. The experimental methods of restoration and estimation of the degree of dysbiosis in oral tissues. *Visnyk stomatologii*. 2010; 2: 22-23.

8. Drogodov S. M., Sal'nikova S. I., Skakun N. P. [et al.]. Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu zhelchegonnoy, kholespazmoliticheskoy, kholelitiiaznoy i gepatoprotekturnoy aktivnosti novykh lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the experimental study of the choleric, spasmolytic, cholelithiastic and hepatoprotective activity of new drugs]. Kiev, FKMZ Ukrainy, 1994: 46.

9. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.

10. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
11. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.
12. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue : 49-50.
13. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
14. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskiye metody v medicobiologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.
15. Levitsky A. P. The application of antidysbiotic preparations in stomatology. Visnyk stomatologii. 2014; 4(89): 89-92.

Работа поступила в редакцию 09.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 612.397.23+577.16+613.2

А. П. Левицкий, И. В. Ходаков

ВЛИЯНИЕ КОКОСОВОГО МАСЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ БЕЗЖИРОВОЙ РАЦИОН

ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)
65026, г. Одесса, ул. Ришельевская, 11. E-mail: flavan@mail.ru

Summary. Levitsky A. P., Khodakov I. V. **INFLUENCE OF COCONUT OIL ON THE CONTENT OF ESSENTIAL FATTY ACIDS IN RATS FED WITH A FAT-FREE DIET.** The objective: To determine the effect of coconut oil on the content of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in rats fed with a fat-free diet (FFD). Materials and Methods: FFD was prepared according to Eggumu [1977]. Coconut oil was introduced into FFD in an amount of 5% (instead of 5% starch). Rats were fed for 21 days. Fatty acids content was determined in the liver, serum and visceral adipose tissue by gas chromatography (GC). Results: The presence of all 5 essential fatty acids: C_{18:2}, C_{18:3}, C_{20:4}, C_{20:5} and C_{22:6} was found in the liver and in the blood serum of FFD treated rats. Intake of coconut oil reduced the content of PUFA in the liver by 2 - 5 times and it influenced less on their content in the blood serum and visceral fat. Conclusion: Coconut oil reduced the PUFA content in the liver of rats, possibly due to the inhibition of endogenous biosynthesis.

Key words: fat-free diet, coconut oil, fatty acids, the liver, the visceral fat.

Реферат. Левицкий А. П., Ходаков И. В. **ВЛИЯНИЕ КОКОСОВОГО МАСЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ БЕЗЖИРОВОЙ РАЦИОН.** У крыс на безжировом рационе в печени, в сыворотке крови определяются все незаменимые жирные кислоты, что свидетельствует об их эндогенном биосинтезе. Ввод кокосового масла снижает содержание этих кислот в печени, по-видимому, за счет торможения их биосинтеза.

Ключевые слова: безжировой рацион, кокосовое масло, полиненасыщенные жирные кислоты, печень, висцеральный жир.

Реферат. Левицкий А. П., Ходаков И. В.. **ВПЛИВ КОКОСОВОЇ ОЛІЇ НА ВМІСТ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ БЕЗЖИРОВОЙ РАЦІОН.** У щурів на безжировому раціоні в печінці і в сироватці крові визначались усі незамінні жирні кислоти, що свідчить про їх ендogenousний біосинтез. Введення кокосової олії знижує вміст цих кислот в печінці, можливо, за рахунок пригнічення їх біосинтезу.

Ключові слова: безжировий рацион, кокосова олія, поліненасичені жирні кислоти, печінка, висцеральний жир.

Введение. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) включают такие кислоты, как линолевая (C_{18:2}), линоленовая (C_{18:3}), арахидоновая (C_{20:4}), эйкозапентаеновая (C_{20:5}) и докозагексаеновая (C_{22:6}) [1]. Они являются эссенциальными для человека [1], поскольку эндогенный биосинтез этих жирных кислот не обеспечивает физиологические потребности человеческого организма. Для крыс эссенциальной считается линолевая кислота [2]. Однако, исследования жирнокислотного состава липидов печени и сыворотки крови крыс, находящихся на безжировом рационе (БЖР), показали их способность синтезировать практически все ПНЖК [3].

Целью настоящей работы стало определение влияния кокосового масла на содержание ПНЖК у крыс, находящихся на БЖР. Выбор пал на кокосовое масло, потому что оно полностью лишено этих кислот и поэтому не может повлиять на их уровень в тканях за счет поступления в организм с кормом [4].

Материалы и методы исследования

В работе было использовано кокосовое масло производства Dukes RBD Palm oil (Малайзия).

Жирнокислотный состав масла определяли в соответствии с [5] на газовом хроматографе ОС-17А и масс-спектрофотометре ОСМС-СІР5050А (Shimadzu, Япония).

Опыты были проведены на 10 белых крысах линии Вистар (самцы, 4 мес., 165-190 г), распределенных в 2 равные группы: 1-ая получала БЖР, а 2-ая – БЖР, в котором 5,0 % крахмала были заменены на 5,0 % кокосового масла. Состав рациона показан в таблице 1.

Таблица 1

Состав рационов для крыс (г на 1 кг)

Компоненты	БЖР	БЖР + кокосовое масло
Крахмал	660	610
Соевый шрот	150	150
Овальбумин	50	50
Сахар	90	90
Кокосовое масло	–	50
Минеральная смесь [6]	40	40
Витаминная смесь [6]	10	10
Содержание жира, %	0,60	5,57

Кормление животных (по 30 г корма на одну голову) продолжалось 21 день. После умерщвления животных под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) в печени, сыворотке крови и в висцеральной жировой ткани определяли жирнокислотный состав липидов [3, 5].

Результаты и их обсуждение

В таблице 2 представлены результаты определения жирнокислотного состава кокосового масла. Видно, что в этом масле почти полностью отсутствуют ненасыщенные жирные кислоты.

В таблице 3 показано изменение содержания среднепочечных жирных кислот (СЦЖК) в организме крыс, получавших БЖР с вводом кокосового масла. У крыс, получавших БЖР, лауриновая кислота определяется лишь в висцеральной жировой ткани (всего 0,08 %). Миристиновая кислота определяется в висцеральном жире, сыворотке крови

и в печени в количествах 2,25 %, 1,20 % и 1,16 % соответственно. Ввод кокосового масла увеличивает содержание лауриновой кислоты в висцеральном жире почти в 90 раз, а содержание миристиновой кислоты – в 3,5 раза. Содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови и в печени после ввода кокосового масла увеличивается в 3 раза, и появляется лауриновая кислота.

В таблице 4 представлены результаты определения ПНЖК в липидах печени у крыс, получавших кокосовое масло. Видно, что прием кокосового масла снижает содержание линолевой кислоты в 2,6 раза, линоленовой в 4 раза, арахидоновой в 1,9 раза, эйкозопентаеновой в 5,5 раза, докозопентаеновой в 1,7 раза и докозагексаеновой в 2 раза.

Таблица 2

Жирнокислотный состав кокосового масла	
Жирная кислота	Содержание, %
Каприловая, C _{8:0}	2,16
Капроновая, C _{10:0}	3,10
Лауриновая, C _{12:0}	49,40
Миристиновая, C _{14:0}	22,76
Пальмитиновая, C _{16:0}	10,39
Стеариновая, C _{18:0}	12,01
Олеиновая C _{18:1}	0,12
Линолевая, C _{18:2}	Следы
Линоленовая, C _{18:3}	Следы
Арахиновая, C _{20:0}	0,12

Таблица 3

Содержание СЦЖК в тканях крыс, получавших кокосовое масло на фоне БЖР (%)

Объект	Лауриновая кислота	Миристиновая кислота
Кокосовое масло	49,40	22,76
Висцеральная жировая ткань	4,32	7,71
Сыворотка крови	1,90	3,91
Печень	0,78	3,63

Таблица 4

Влияние кокосового масла на содержание ПНЖК в липидах печени крыс, получавших БЖР (%)

ПНЖК	БЖР	БЖР + кокосовое масло
Линолевая	12,08±1,44	4,64±0,52*
Линоленовая	0,29±0,03	0,07±0,03*
Арахидоновая	2,10±0,15	1,22±0,18*
Эйкозопентаеновая	0,11±0,02	0,02±0,01*
Докозопентаеновая	0,10±0,02	0,06±0,02
Докозагексаеновая	0,34±0,11	0,16±0,05

Примечание: * – p<0,05

В таблице 5 представлены результаты определения ПНЖК в липидах сыворотки крови крыс, получавших кокосовое масло. Из этих данных следует, что в отличие от печени, снижение содержания ПНЖК в сыворотке крови крыс, получавших кокосовое масло, значительно меньше (в 1,3 для линолевой, в 1,2 для линоленовой, в 1,8 для арахидоновой и в 1,3 для эйкозопентаеновой).

Содержание докозопентаеновой и докозагексаеновой кислот не только не снижается, а даже увеличивается (для докозагексаеновой в 1,7 раза).

Таблица 5

Влияние кокосового масла на содержание ПНЖК в липидах сыворотки крови крыс, получавших БЖР (%)

ПНЖК	БЖР	БЖР + кокосовое масло
Линолевая	11,89±1,05	8,06±1,03*
Линоленовая	0,34±0,05	0,28±0,05
Арахидоновая	2,53±0,21	1,99±0,27
Эйкозопентаеновая	0,14±0,06	0,09±0,02
Докозопентаеновая	0,16±0,05	0,17±0,03
Докозагексаеновая	0,30±0,07	0,51±0,08

Примечание: * – $p < 0,05$

В таблице 6 показано влияние кокосового масла на уровень ПНЖК в висцеральном жире. Видно, что кокосовое масло снижает уровень линолевой кислоты в 1,9 раза, линоленовой в 2,1 раза и докозагексаеновой в 2 раза. Практически не изменяется низкий уровень арахидоновой кислоты, а эйкозопентаеновая и докозопентаеновая так и не появились в составе липидов висцерального жира.

Таблица 6

Влияние кокосового масла на содержание ПНЖК в висцеральном жире крыс, получавших БЖР (%)

ПНЖК	БЖР	БЖР + кокосовое масло
Линолевая	9,39±1,01	5,49±0,68*
Линоленовая	0,42±0,03	0,20±0,02*
Арахидоновая	0,15±0,02	0,14±0,03
Эйкозопентаеновая	0	0
Докозопентаеновая	0	0
Докозагексаеновая	0,04±0,01	0,02±0,01

Примечание: * – $p < 0,05$

Таким образом, можно утверждать, что кокосовое масло снижает содержание ПНЖК в липидах печени, висцеральной жировой ткани и в сыворотке крови, за исключением лишь докозопентаеновой и докозагексаеновой, содержание которых возрастает в сыворотке крови крыс, получавших кокосовое масло. Этот феномен пока необъясним, тем не менее, он не может повлиять на вывод об угнетающем действии кокосового масла на содержание ПНЖК.

Выводы

1. Крысы, находящиеся на безжировом рационе, способны синтезировать все незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты
2. Кокосовое масло снижает содержание полиненасыщенных жирных кислот в организме крыс, возможно, за счет угнетения их биосинтеза.

Литература:

1. Левицкий А. П. Оливка: уникальное подсолнечное масло, аналог оливкового / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2013. – 28 с.
2. Титов В. Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын. – Тверь: Триада, 2006. – 672 с.
3. Левченко Е. М. Влияние незаменимых жирных кислот на жировой обмен и микробиоценоз у животных на безжировом рационе / Е. М. Левченко // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – т. 5, № 12. – С.73-83.
4. Титов В. Н. Среднепочечные жирные кислоты: содержание в пище, физиология, особенности метаболизма и применение в клинике / В. Н. Титов // Вопросы питания. – 2012. – т. 81, № 6. – С. 27-36.
5. Левицкий А. П. Методы исследования жиров и масел: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков. – Одесса: КР ОГТ, 2015. –

6. Эггум Б. Методы оценки использования белка животными / Б. Эггум. – М.: Колос, 1977. – 189 с.

References

1. Levitsky A. P. Olivka: unikalnoye podsolnechnoye maslo, analog olivkovogo [Olivka: the unique sunflower oil, the analogue to olive oil]. Odessa, KP OGT, 2013: 28.

2. Titov V. N., Lisitsyn D. M. Zhyrnye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsyna [Fat acids. Physical chemistry, biology and medicine]. Tver, Triada, 2006: 672.

3. Levchenko Ye. M. Influence of essential fatty acids on fat metabolism and microbiocenosis in animals fed with lean diet. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(12): 73-83.

4. Titov V. N. Medium chain fatty acids: the content in food, physiology, metabolic features and application in clinics. Voprosy pitaniya. 2012; 81(6): 27-36.

5. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. Metody issledovaniya zhirov i masel: metodicheskie rekomendatsii [Methods to investigate fats and oils]. – Odessa: KP OGT, 2015. – 32 p.

6. Eggum B. Metody otsenki ispol'zovaniya belka zhivotnymi [Methods to evaluate utilization of proteins by animal]. Moskva: Kolos, 1977: 189 p.

Работа поступила в редакцию 09.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 616.36+616.34+615.355+664.315

А. И. Гоженко¹, В. Т. Степан¹, М. Ф. Ярынич¹, И. П. Пустовойт²

РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

¹ГП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины», г. Одес;а

²КУ «Одесская областная клиническая больница»;

65026, г. Одесса, ул. Ришельевская, 11; e-mail: flavan@mail.ru

Summary. Gozhenko A. I., Stepan V. T., Yarynich M. F., Pustovoyt I. P. **RENOPROTECTIVE ACTION OF ANTIDYSBIOTIC FORMULATIONS ON EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS.** The objective: To determine and to compare renoprotective action of antidysbiotic formulations (ADF) “Lequin” and “Lysozyme” at non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Materials and methods: The experimental non-alcoholic steatohepatitis was induced by feeding rats with a high fat diet (fooder plus 15 % sunflower vil) and drinking water with lincomycin at dose of 70 mg/kg day for 20 days; prepare of “Lysozyme” introduced per os in dose 30 mg/kg for 20 days, prepare “Lequin” introduced per os in dose 300 mg/kg/day for 20 days. The content of malondialdehyde (MDA), the activity of elastase, urease, lysozyme and catalase were determinaced in the homogenates of kidney. The contents of triglyceride (TG) and total cholesterine (TC) were determined in homogenates of liver. The activity ALT and lysozyme determined in serum. **Results:** NASH in the liver the levels of TG and TC were increased, in the serum the activity of ALT was increased, and the activity of lysozyme was decreased, in the kidneys the levels MDA, elastase, urease and degree of dysbiosis were increased. Taking ADF normalized biochemical indexis in kideys.

Conclusion: NASH induces dysbiosis, inflammation into kidneys, which it prevents by ADF.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, kidney, dysbiosis, inflammation, antidysbiotic formulations.

Реферат. Гоженко А. И., Степан В. Т., Ярынич М. Ф., Пустовойт И. П. **РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ.** При неалкогольном стеатогепатите в почках развивается дисбиоз и воспаление, которое можно предотвратить с помощью антидисбиотических средств (леквин или лизоцим).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, почки, дисбиоз, воспаление, антидисбиотические средства.

Реферат. Гоженко А. І., Степан В. Т., Яриніч М. Ф., Пустовойт І. П. **РЕНОПРОТЕКТОРНА ДІЯ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ.** При неалкогольному стеатогепатиті в нирках розвивається дисбіоз і запалення, які можна попередити за допомогою антидисбіотичних засобів.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, нирки, дисбіоз, запалення, антидисбіотичні засоби.

Введение. Многочисленные данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии гепато-ренального синдрома [1-4]. В патогенезе этого синдрома может лежать нарушение антимикробной функции печени, которое возникает при действии самых различных факторов (вирусы, токсины, стрессы, метаболические расстройства) [5, 6]. Усугубляет нарушение антимикробной функции печени кишечный дисбиоз. Следствием этого может быть и системная эндотоксинемия, и повышенная транслокация условно патогенных бактерий, что увеличивает бактериурию и вероятность развития пиелонефрита [7, 8].

Одним из наиболее частых заболеваний печени в последние годы становится неалкогольный стеатогепатит, при котором увеличивается содержание в печени жира (стеатоз печени), переходящий очень часто в стеатогепатит с последующим дисбиозом, циррозом или гепато-целлюлярной карциномой [9, 10].

К сожалению, в литературе почти нет сведений о состоянии почек при стеатогепатите и о возможности предупредить при этом почечную патологию с помощью антидисбиотических средств (АДС). К последним относятся про-, пре- и синбиотики, иммуномодуляторы, адаптогены и ряд других соединений [11].

Целью настоящего исследования стало определение ренопротекторного действия двух АДС – леквина и лизоцима при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите.

Материалы и методы исследования.

Опыты были проведены на 40 белых крысах линии Вистар (самки, 3 месяца, живая масса 150 ± 10 г), распределенных в 4 равные группы: 1-ая – норма, 2-ая, 3-я и 4-ая – экспериментальный неалкогольный стеатогепатит, который вызывали сочетанным воздействием высокожирового рациона (+ 15 % подсолнечного масла к стандартному комбикорму) и дисбиоза (введение линкомицина с питьевой водой в дозе 70 мг/кг в течение 5 дней) [12]. Крысы 3-й группы получали с кормом леквин (лецитин + кверцетин + инулин + цитрат кальция) [13] в дозе 300 мг/кг с первого дня опыта в течение 20 дней. Крысы 4-й группы получали с кормом препарат лизоцима в желатине в дозе 30 мг/кг (в пересчете на чистый лизоцим гидрохлорид) также в течение 20 дней.

Эвтаназию животных осуществляли на 21-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

В гомогенатах почек определяли уровень биохимических маркеров воспаления [14]: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы, активность уреазы (биохимический маркер микробной обсемененности) [15], лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [16], активность антиоксидантного фермента каталазы [14].

По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали

степень дисбиоза по Левицкому [15], а по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [14].

В гомогенате печени определяли содержание жира (триглицеридов, ТГ) [17] и общего холестерина (ОХ) [17], а в сыворотке крови – активность печеночного маркера аланинаминотрансферазы (АЛТ) [18] и активность лизоцима [16].

Результаты опытов подвергали статобработке с использованием компьютерных программ [19].

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены результаты определения содержания липидов в печени и активности АЛТ в сыворотке крови крыс с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом. Из этих данных видно, что содержание ТГ и ОХ в печени достоверно выросло, достоверно повысилась и активность маркера воспаления печени АЛТ. Все это свидетельствует о развитии стеатогепатита.

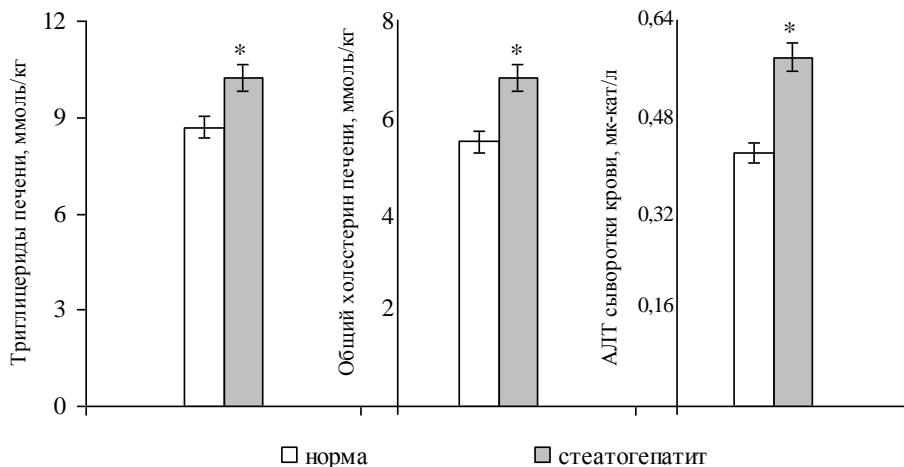


Рис. 1. Липиды печени и АЛТ сыворотки крови крыс с неалкогольным стеатогепатитом
*– $p < 0,01$ в сравнении с нормой

В таблице 1 представлены результаты определения биохимических маркеров воспаления в почках крыс с экспериментальным стеатогепатитом (ЭСГ).

Таблица 1

Влияние АДС на уровень биохимических маркеров воспаления в почках крыс с экспериментальным стеатогепатитом (ЭСГ) ($M \pm m$, $n=10$ во всех группах)

№№ п/п	Группы	МДА, моль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Норма	$27,4 \pm 1,2$	$0,58 \pm 0,02$
2	ЭСГ	$32,3 \pm 1,2$ $p < 0,05$	$0,67 \pm 0,03$ $p < 0,05$
3	ЭСГ + «Леквин»	$26,1 \pm 0,8$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$	$0,58 \pm 0,02$ $p = 1,0$ $p_1 < 0,05$
4	ЭСГ + «Лизоцим»	$25,6 \pm 1,2$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,5$	$0,58 \pm 0,02$ $p = 1,0$ $p_1 < 0,05$ $p_2 = 1,0$

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p_1 – в сравнении с гр. 2; p_2 – в сравнении с гр. 3.

Видно, что оба маркера (МДА и эластаза) достоверно повышают свой уровень при ЭСГ, а под воздействием АДС (леквина и лизоцима) достоверно его снижают (даже ниже

нормы). Эти данные свидетельствуют о том, что в патогенезе развития воспаления в почках существенную роль играет дисбиотический фактор.

Подтверждением этому являются и данные, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Влияние АДС на активность уреазы и лизоцима в почках крыс с экспериментальным стеатогепатитом (ЭСГ) ($M \pm m$, $n=10$ во всех группах)

№№ п/п	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1	Норма	0,44±0,06	415±12
2	ЭСГ	0,59±0,06 $p > 0,05$	338±11 $p < 0,01$
3	ЭСГ + «Леквин»	0,39±0,07 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	362±12 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	ЭСГ + «Лизоцим»	0,42±0,06 $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$	356±23 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$ $p_2 > 0,5$

Примечания: см. табл. 1.

Из этих данных видно, что при ЭСГ растет в почках активность уреазы (что свидетельствует о росте микробного обсеменения) и существенно снижается активность лизоцима, достоверно возрастает степень дисбиоза (рис. 2). Применение АДС достоверно снижает активность уреазы, несколько повышает активность лизоцима и полностью нормализует микробиocenоз в почках (рис. 2).

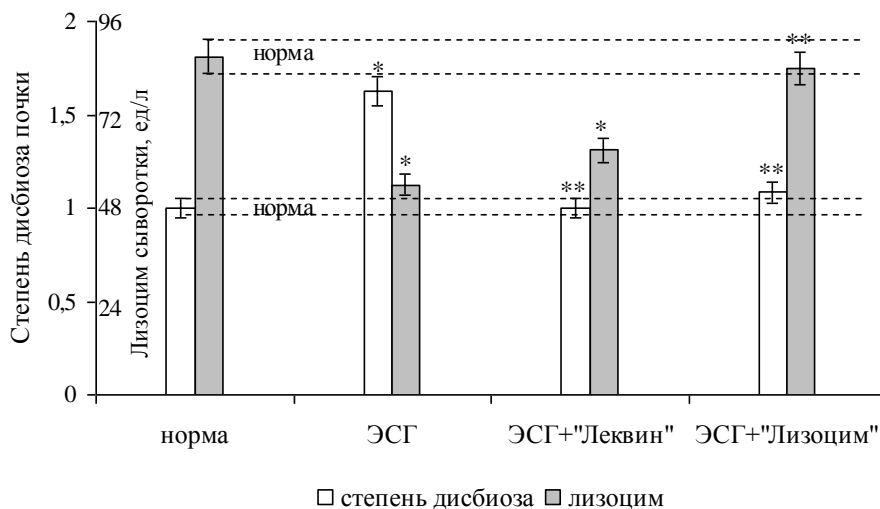


Рис. 2. Влияние АДС на степень дисбиоза в почке и активность лизоцима в сыворотке крови крыс с ЭСГ

В таблице 3 представлены результаты определения в почках активности каталазы и индекса АПИ, из которых видно, что хотя активность каталазы не изменяется, уровень индекса АПИ достоверно снижается при ЭСГ и полностью нормализуется после приема АДС.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что при неалкогольном стеатогепатите в почках развивается дисбиоз и воспаление, свидетельствующие о наличии гепато-ренального синдрома.

Влияние АДС на активность каталазы и индекс АПИ в почках крыс с экспериментальным стеатогепатитом (ЭСГ) ($M \pm m$, $n=10$ во всех группах)

№№ п/п	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ, ед
1	Норма	6,26±0,04	2,28±0,05
2	ЭСГ	6,27±0,05 $p > 0,8$	1,94±0,04 $p < 0,01$
3	ЭСГ + «Леквин»	6,33±0,04 $p > 0,2$ $p_1 > 0,3$	2,43±0,07 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$
4	ЭСГ + «Лизоцим»	6,30±0,05 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$ $p_2 > 0,3$	2,46±0,06 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,4$

Примечания: см. табл. 1.

Результаты благоприятного воздействия АДС на состояние почек при ЭСГ показывают, что в основе патогенеза гепато-ренального синдрома лежат дисбиотические процессы, развивающиеся в результате нарушения антимикробной функции печени [5]. Существенной разницы в действии на почку между двумя АДС не обнаружено.

Литература:

1. Hepatorenal syndrome / A. Gattoni, F. Marotta, B. Vangieri [et al.] // Clin. Ter. – 2004. – v. 155, № 9. – P. 375-389.
2. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis / L. Ruiz-del-arbol, A. Monescillo, C. Arocens [et al.] // Hepatology. – 2005. – v. 42. – P. 439-447.
3. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – т. 18, № 6. – С. 4-13.
4. Патогенетичні аспекти гепаторенального синдрому (огляд літератури) / М. І. Куліцька, Д. Б. Миронюк, І. Я. Криницька [та ін.] // Медична хімія. – 2015. – т. 17, № 1 (62). – С. 114-120.
5. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
6. Жидовинов Г. И. Пути улучшения лечения гепато-ренального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией / Г. И. Жидовинов, И. Н. Климович, В. В. Матюхин // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2007. – № 7. – С. 43-46.
7. Луппова Н. Патология мочевой системы у детей с нарушениями микробиоценоза кишечника / Н. Луппова, В. Приворотский, М. Эрман // Врач. – 2009. – № 7. – С. 49-50, 52-53.
8. Косарева П. В. Условно-патогенная флора кишечника как источник эндогенного инфицирования при пиелонефрите у детей грудного возраста / П. В. Косарева, В. Ф. Кузнецов, Н. И. Аверьянова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – т. 90, № 1. – С. 110-112.
9. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 1. – С. 3-9.
10. Махов В. М. Жировая дистрофия печени и стеатогепатит – возможность смешанного варианта / В. М. Махов, А. А. Соколова // РМЖ. – 2011. – т. 19, № 5. – С. 282-287.
11. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4 (89). – С. 89-92.
12. Gozhenko A. I. The hepatoprotective effect of quertulin in rats with disbiosis after high-fat diet / A. I. Gozhenko, E. M. Levchenko, A. P. Levitsky // Journal of Health Sciences. – 2013. – v. 3, № 9. – P. 339-346.

13. Патент на корисну модель, Україна, 2015. Антидисбіотичний засіб «Леквін» / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селванська І. О. [та ін.].
14. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
15. Патент на корисну модель № 43140. МПК 2009 G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. № u 2008 15092 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.
16. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
17. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н. У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 128, 459-460.
18. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский – [3-е изд.]. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
19. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

References

1. Gattoni A., Marotta F., Vangieri B. [et al.]. Hepatorenal syndrome. Clin. Ter. 2004; 155(9): 375-389.
2. Ruiz-del-arbol L., Monescillo A., Arocens C. [et al.]. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology. 2005; 42: 439-447.
3. Mammaev S. N., Karimova A. M. Hepato-renal syndrome 1 and 2 types: modern situation of the problem. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; 18(6): 4-13.
4. Kulits'ka M. I., Mironyuk D. B., Krinits'ka I. Ya. [et al.]. Patogenetic aspects of hepatorenale syndrome (review). Medichna khimiya. 2015; 17(1(62)): 114-120.
5. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.
6. Zhidovinov G. I., Klimovich I. N., Matyukhin V. V. Improvement pathways of hepatorenal syndrome treatment in patients with acute abdominal surgical pathology. Vestnik Volgogradskogo meditsinskogo universiteta. 2007; 7: 43-46.
7. Luppova N., Privorotskiy V., Erman M. Pathology of the urinary system in children with impaired gut microbiocenosis. Vrach. 2009; 7: 49-50, 52-53.
8. Kosareva P. V., Kuznetsov V. F., Aver'yanova N. I. Opportunistic intestinal flora as a source of endogenous infection at pyelonephritis in infants. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2009; 90(1): 110-112.
9. Bueverov A. O., Bogomolov P. O. Non-alcoholic fatty hepar disease: evidences pathogenetic therapy. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2009; 1: 3-9.
10. Makhov V. M., Sokolova A. A. Hepatic steatosis and steatohepatitis - the possibility of a mixed variant. RMZh. 2011; 19(5): 282-287.
11. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. Visnyk stomatologii. 2014; 4(89): 89-92.
12. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Levitsky A. P. The hepatoprotective effect of quertulin in rats with disbiosis after high-fat diet. Journal of Health Sciences. 2013; 3(9): 339-346
13. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Antidysbiotic preparation «Lekvin». Patent of Ukraine, 2015.
14. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16
15. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
16. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

17. Entsiklopediya klinicheskikh laboratornykh testov [The encyclopedia of clinical laboratoric tests]. Red. N. U. Tica. Moskva: Labinform, 1997: 128, 459-460.

18. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3rd ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.

19. Truhacheva N. V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.

Работа поступила в редакцию 22.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 612.33+612.015.13

О. А. Петренко¹, І. В. Петренко², А. П. Левицький³

ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИДИСБИОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ З ПРЕДНІЗОЛОНОВИМ ІМУНОДЕФІЦИТОМ

¹Комунальна установа «Одеська обласна клінічна лікарня»

²ДУ «Іллічівська басейнова лікарня на водному транспорті МОЗ України»

³ДУ «Інститут стоматології НАМН» (м. Одеса)

65026, м. Одеса, вул. Ришельєвська, 11. E-mail: flavan@mail.ru

Summary. Petrenko O. A., Petrenko I. V., Levitsky A. P.. **GASTROPROTECTIVE ANTIDYSBIOTIC MEANS EFFICIENCY IN RATS WITH PREDNIZOLON IMMUNODEFICIENCY.** The objective. To determine the gastroprotective (anti-ulcer) effectiveness of the drug "Kvertulin" (quercetin + inulin + calcium citrate) and meal of grapes husks at an experimental immunodeficiency. Materials and methods. The immunodeficiency was induced by administration of prednisolone per os (5 mg/kg) during 14 days. Condition stomach lining was assessed by the area of ulcers and erosions, by level of proteases, MDA and catalase. Antidysbiotic means (ADM) was administered in the feed at a dose of 400 mg / kg within 14 days. Availability of immunodeficiency was evaluated by white blood cells level (lymphocytes) in the blood. Results. On the development of immunodeficiency indicate a threefold reduction in the number of lymphocytes. Number of ulcers and erosions in the gastric mucosa was increased 5.5-fold, significantly increased protease activity and MDA level while reducing the index API. Administration of ADM completely eliminated the formation of ulcers and erosions, normalizes level of MDA and have a little effect on the activity of proteases. Conclusion. ADM possesses anti-ulcer effect due to the normalization of peroxidation.

Keywords: stomach, ulcer, prednisolone, immunodeficiency, gastroprotectors, antidysbiotic means.

Реферат. Петренко О. А., Петренко І. В., Левицький А. П. **ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИДИСБИОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ З ПРЕДНІЗОЛОНОВИМ ІМУНОДЕФІЦИТОМ.** Цель работы – определение гастропротекторной (противоязвенной) эффективности препарата антидисбиотических средств (АДС) при экспериментальном иммунодефиците. Иммунодефицит вызывали введением *per os* преднизолона (5 мг/кг) в течение 14 дней. Состояние слизистой желудка оценивали по площади язв и эрозий, по уровню протеаз, катепсина и МДА. АДС (квертулин и мука из виноградной выжимки) вводили с кормом в

дозе 400 мг/кг в теченні 14 днів. Наявність імунodefіцита оцїнювали по уроню лейкоцитів крові. На розвиток імунodefіцита указувало троекратне зниження числа лимфоцитів. Кількість язв і ерозій в слизистій шлунку збільшувалася в 5,5 разів, достовірно зростала активність протеаз і рівень МДА. Введення квертуліна повністю устранило формування язв і ерозій, нормалізувало рівень МДА і мало впливало на активність протеаз. **Заключення.** АДЗ мають противоязвенним ефектом за рахунок нормалізації процесів перекисного окислення.

Ключові слова: жєлудок, язва, преднізолон, імунodefіцит, гастропротектори, антидисбіотическіє засоби.

Реферат. Петренко О. А., Петренко І. В., Левицький А. П. **ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ З ПРЕДНІЗОЛОНОВИМ ІМУНОДЕФІЦИТОМ.** Мета роботи – визначення гастропротекторної (противиразкової) ефективності антидисбіотическіє засобів (АДЗ) при експериментальному імунodefіциті. Імунodefіцит викликали введенням *per os* преднізолону (5 мг/кг) протягом 14 днів. Стан слизової оболонки шлунку оцїнювали за площею виразок і ерозій, по рівню протеаз, катепсину і МДА. АДЗ (квертулін і мука з виноградних вичавок) вводили з кормом в дозі 400 мг/кг протягом 14 днів. Наявність імунodefіциту оцїнювали по рівню лейкоцитів крові. На розвиток імунodefіциту вказувало триразове зниження числа лимфоцитів. Кількість виразок і ерозій в слизистій оболонці шлунку збільшувалася в 5,5 разів, достовірно зростала активність протеаз і рівень МДА. Введення АДЗ повністю усунуло формування виразок і ерозій, нормалізувало рівень МДА і мало впливало на активність протеаз. **Висновок.** АДЗ мають противиразкову дію за рахунок нормалізації процесів перекисного окислення.

Ключові слова: шлунок, виразка, преднізолон, імунodefіцит, гастропротектори, антидисбіотическіє засоби.

Вступ. Глюкокортикоїди за умов тривалого їх застосування викликають в організмі велику кількість ускладнень: гастропатії, шлункові виразки, остеопороз, діабет, імунodefіцит та ін. [1-4]. Доведено, що в патогенезі численних ускладнень глюкокортикоїдної терапії суттєве місце посідає дисбіоз [5].

Метою даної роботи стало визначення гастропротекторної ефективності за умов преднізолонового імунodefіциту двох антидисбіотическіє засобів (АДЗ).

В якості АДЗ було обрано два нових засоба: Квертулін (Кв) і мука з виноградних вичавок (МВВ). Перший з них містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін і цитрат кальцію [6]. Другий засіб містить біологічно активні речовини з виноградних вичавок, головним чином, біофлавоноїди [7].

Матеріали і методи дослідження

Дослідження було проведено на 32 білих щурах лінії Вістар (саміці 3 місяці, 140±8г), яких було поділено у 4 рівних групи: 1-а – норма, 2-а – преднізолоновий імунodefіцит (ПД), 3-я – ПД+квертулін, 4-а – ПД+МВВ.

ПД відтворювали шляхом введення *per os* преднізолону в дозі 10 мг/кг (перші 2 дні) і в дозі 5 мг/кг (наступні 12 днів).

Квертулін виробництва НВА «Одеська біотехнологія» за ТУ У 10.8-13903778-040:2012 вводили з кормом в дозі 400 мг/кг щоденно на протязі 14 днів.

МВВ виготовляли з виноградних вичавок винограда сорта Ізабела після сушки при ±110 °С і подрібнення в кофемолці. МВВ також вводили з кормом в дозі 400 мг/кг щоденно на протязі 14 днів.

Евтаназію тварин здійснювали на 15-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця.

В крові визначали вміст лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів [8]. За співвідношенням лімфоцитів та нейтрофілів розраховували лімфоцитарний індекс (ЛІ). Після вилучення шлунку робили його розтин по малій кривизні, промивали від залишків їжі і на поверхні слизової оболонки підраховували кількість виразок та ерозій, а також вимірювали їх площу. Потім відскрібали слизову оболонку шлунку і зберігали її при –30 °С. В гомогенаті слизової оболонки (50 мг/мл 0,05М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали

активність еластази [9], катепсина D [9], каталази [9], вміст малонового діальдегіда (МДА) [9]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [9].

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 наведено результати визначення вмісту лейкоцитів (нейтрофілів і лімфоцитів) в крові шурів, які отримували преднізолон. З цих даних видно, що хоча загальний вміст лейкоцитів суттєво не змінюється, однак доля нейтрофілів збільшується втричі, а доля лімфоцитів знижується також втричі. В результаті цього індекс ЛІ знижується майже в 10 разів, що свідчить про значне пригнічення імунітету (тобто, розвиток імунодефіциту). АДЗ знижують вміст нейтрофілів і збільшують вміст лімфоцитів та дещо підвищують індекс ЛІ. Більш виражену імуностимулюючу дію показує МВВ.

В таблиці 2 приведені результати досліджень, які свідчать, що введення преднізолону здійснює ульцерогенну дію на слизову оболонку шлунка, що проявляється збільшенням кількості виразок та їх площі. Однак введення АДЗ суттєво знижує ці показники.

Таблиця 1

Вплив антидисбіотичних засобів на вміст лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів в крові шурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПІД)
($M \pm m$, $n=8$ в усіх групах)

№ п/п	Групи	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофіли, %	Лімфоцити, %	Лімфоцитарний індекс
1	Норма	12,2 \pm 0,7	21,6 \pm 1,2	69,0 \pm 2,3	3,19 \pm 0,02
2	ПІД	10,1 \pm 1,4 $p > 0,05$	69,8 \pm 5,2 $p < 0,01$	23,6 \pm 5,5 $p < 0,01$	0,34 \pm 0,04 $p < 0,01$
3	ПІД + квертулін	11,5 \pm 1,4 $p > 0,2$ $p_1 > 0,3$	61,3 \pm 2,2 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	32,0 \pm 4,5 $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$	0,52 \pm 0,05 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
4	ПІД + МВВ	10,7 \pm 0,9 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	45,8 \pm 2,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	43,8 \pm 3,9 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	0,96 \pm 0,11 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примітки: p – в порівнянні з групою № 1, p_1 – в порівнянні з групою № 2.

Таблиця 2

Вплив антидисбіотичних засобів на ульцерогенез в слизовій оболонці шлунка шурів за умов преднізолонового імунодефіциту (ПІД) ($M \pm m$, $n=8$ в усіх групах)

№ п/п	Групи	Ерозії		Виразки		Гастропротекторна ефективність, %
		число	площа, мм^2	число	площа, мм^2	
1	Норма %	1 12,5	1,25 \pm 0,30	1	1,28 \pm 0,33	–
2	ПІД %	2 25,0	3,14 \pm 0,41 $p < 0,01$	11	50,24 \pm 2,78 $p < 0,01$	0
3	ПІД + квертулін	0	0	1	2,41 \pm 0,37 $p_1 < 0,01$	95,5
4	ПІД + МВВ	0	0	3	5,24 \pm 0,56 $p < 0,01$	90,2

Примітки: див. табл. 1.

Гастропротекторну ефективність (ГПЕ) розраховували за формулою:

ГПЕ = $[(S_2 - S_{3(4)})/S_2] \times 100 \%$, де

S_2 – площа виразок і ерозій у щурів з ПІД (група № 2);

$S_{3(4)}$ – площа виразок і ерозій у щурів з ПІД, які отримували квертулін (група № 3) або МВВ (група № 4).

ГПЕ використаних АДЗ виявилась досить високою з деякою перевагою квертуліну (табл. 2).

Введення преднізолону достовірно підвищує активність протеолітичних ферментів еластази і катепсину D (гастрит?), причому введення квертуліну суттєво не вплинуло на активність протеаз, тоді як введення МВВ достовірно знизило активність катепсину D.

На рисунку представлено результати визначення в слизовій оболонці шлунка активності каталази, вмісту МДА та рівня індексу АПІ. З цих даних видно, що за умов ПІД дещо знижується активність каталази, суттєво збільшується вміст МДА і, як наслідок, суттєво знижується вміст АПІ, що свідчить про порушення балансу антиоксидантної та прооксидантної систем на користь останньої. АДЗ мало впливають на рівень каталази, однак достовірно знижують рівень МДА і суттєво підвищують індекс АПІ (особливо квертулін).

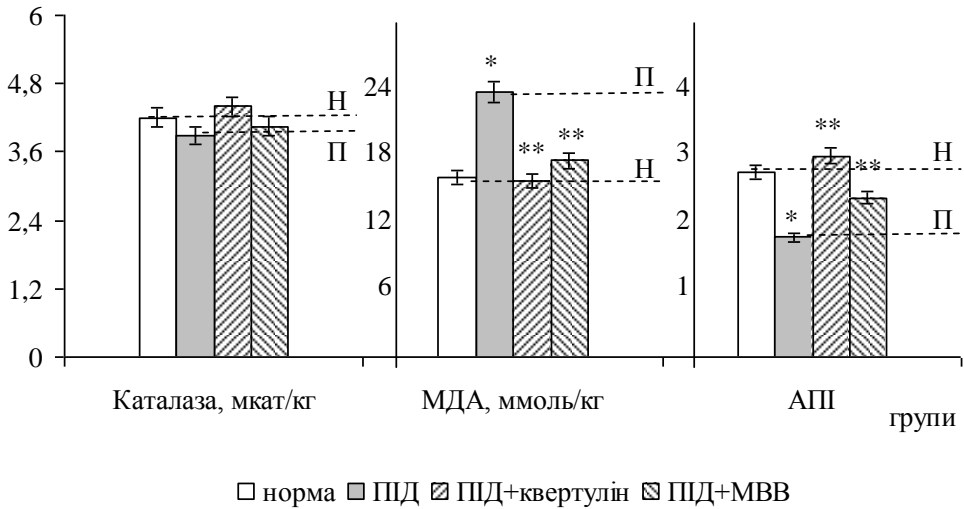


Рис. Вплив антидисбіотичних засобів на активність каталази, вміст МДА та індекс АПІ в слизовій оболонці шлунка щурів з преднізолоновим імунodefіцитом (ПІД) (Н – норма, П – патологія), (* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 1 «норма»; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 2 «ПІД»)

Таблиця 3

Вплив антидисбіотичних засобів на активність протеаз в слизовій оболонці шлунка щурів з преднізолоновим імунodefіцитом (ПІД) ($M \pm m$, $n=8$ в усіх групах)

№ п/п	Групи	Еластаза, нкат/кг	Катепсин D, мк-кат/кг
1	Норма	61 ± 3	$1,95 \pm 0,04$
2	ПІД	79 ± 8 $p < 0,05$	$2,31 \pm 0,07$ $p < 0,05$
3	ПІД + квертулін	74 ± 4 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	$2,18 \pm 0,09$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,2$
4	ПІД + МВВ	75 ± 6 $p < 0,05$ $p_1 > 0,5$	$2,08 \pm 0,08$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки: див. табл. 1.

Таким чином, преднізолоновий імунodefіцит здійснює ульцерогенний ефект головним чином за рахунок активізації процесів вільнорадикального окислення, про що

свідчить достовірне збільшення рівня МДА, зниження індексу АПІ і нормалізація цих показників під впливом АДЗ, що майже повністю виключає ульцерогенний ефект преднізолону. Активізація протеаз мабуть не має прямого відношення до ульцерогенезу, тому що АДЗ мало впливають на цей показник.

Висновки

1. Преднізолон викликає розвиток лімфоцитарного імунодефіциту, гастриту та утворення шлункових виразок.
2. Преднізолон активізує в слизовій оболонці шлунка процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).
3. Антидисбіотичні засоби знижують ступінь лімфоцитарного імунодефіциту (особливо МВВ), знижують рівень ПОЛ (особливо квертулін) і виявляють високу гастропротекторну ефективність.

Література:

1. Xiaoxia J. Effect of glucocorticosteroids in lipidperoxidation – possible correlation of corticoid treatment to the complication of cataract in severe atopic dermatitis / J. Xiaoxia, W. Shaobai, N. Iukie // Abstracts of 5 Interscience World conference on Inflammation, antiheumatics, analgesics, immunomodulators. – Geneva, Switzerland, Palexpo, 25-28 april 1993. – P. ..
2. Подвигина Т. Т. Зависимость процесса заживления эрозий слизистой оболочки желудка, вызванной индометацином, от содержания глюкокортикоидов в крови у крыс / Т. Т. Подвигина, А. И. Богданов, Л. П. Филаретова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – № 2. – С. 29-32.
3. Генделека Г. Ф. Стероидный диабет. Особенности диагностики и лечения / Г. Ф. Генделека, Е. Н. Павловская // Вісник морської медицини. – 2004. – № 1 (24). – С. 85-87.
4. Гоженко А. І. Виразкова хвороба: етіологія і патогенез / А. І. Гоженко, А. О. Авраменко // Досягнення біології та медицини. – 2004. – № 1 (3). – С. 108-111.
5. Столяр В. Г. Вплив полівалентного орального гелю на біохімічні показники дисбіозу і запалення в яснах щурів з преднізолоновим пародонтитом / В. Г. Столяр, А. В. Борисенко, А. П. Левицкий // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 04, N 02. – P.257-268.
6. Квертулин – витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП «ОГТ», 2012. – 20 с.
7. Кормовая ценность муки из виноградной выжимки / А. П. Левицкий, И. В. Ходаков, И. А. Селиванская [и др.] // Зернові продукти і комбікорми. – 2013. – № 4 (52). – С. 20-22.
8. Базарнова М. А. Руководство по клинической лабораторной диагностике: [учебное пособие] / Под ред. М. А. Базарновой – Ч.2. - К.: Вища школа, 1982. – С. 18.
9. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации // А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010 – 16 с.

References

1. Xiaoxia J. Effect of glucocorticosteroids in lipidperoxidation – possible correlation of corticoid treatment to the complication of cataract in severe atopic dermatitis / J. Xiaoxia, W. Shaobai, N. Iukie // Abstracts of 5 Interscience World conference on Inflammation, antiheumatics, analgesics, immunomodulators. – Geneva, Switzerland, Palexpo, 25-28 april 1993. – P. ..
2. Podvignina T. T., Bogdanov A. I., Filaretova L. P. Dependence of healing erosions of the gastric mucosa caused by indomethacin content of glucocorticoids in the blood of rats. Patologicheskaya fiziologiya I eksperimentalnaya terapiya. 2002; 2: 29-32.
3. Gavdeleka G. F., Pavlovskaya E. N. The steroid diabetes. Diagnosis and treatment. Visnyk morskoy meditsiny. 2004; 1(24): 85-87.
4. Gozhenko A. I., Avramenko A. O. Peptic ulcer disease: etiology and pathogenesis. Dosiagnennya biologii ta meditsiny. 2004; 1 (3): 108-111.
5. Stolyar, V., Borysenko, A., Levitsky A. The effect of polyvalent oral gel on biochemical parameters of dysbiosis and gum inflammation in the rats with prednisolone-induced periodontitis. Journal of Health Sciences. 2014; 04(02): 257-268.

6. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.] Kvertulin – vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor [Quertulin - vitamin P, a prebiotic, gepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012:20.
7. Levitsky A. P., Khodakov I. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The feeding value of the grape pomace flour. Zernovi produkti i kombikormi. 2013; 4(52): 20-22.
8. Bazarnova M. A. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Kiev, Vyshcha shkola, 1982: 18.
9. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.] Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.

Работа поступила в редакцию 12.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

О. М. Ігнат'єв

ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ТА ПЕРЕНАПРУЖЕННЯМ ОКРЕМИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ
(Лекція. Частина 1. Професійні дискінезії, захворювання периферичної нервової системи)

Одеський національний медичний університет

Summary Ignatyev O. M. **THE DISEASES ASSOCIATED WITH PHYSICAL ACTIVITY AND OVERSTRAIN OF SOME ORGANS AND SYSTEMS.** – *Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.* – e-mail: profpat@ukr. net. In the system of doctors training the study of occupational pathology has one of the major places. Knowledge of occupational diseases is necessary to provide effective medical care to industrial workers, prevention of adverse influence of industrial environment on a human and prevention of morbidity and disability. The pathology of the musculoskeletal system caused by a functional overstrain and microtraumatism takes an important place among occupational diseases. In the first part of the lecture information on the classification, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment and expertise of working ability of the most common peripheral nervous system diseases and dyskinesias of occupational origin is provided. Special attention is given to measures to prevent the development of diseases of the musculoskeletal system of occupational etiology.

Keywords: occupational pathology, musculoskeletal system, dyskinesia, peripheral nervous system.

Реферат. Ігнат'єв А. М. **ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ И ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕМ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ.** В системе подготовки врача любой специальности одно из важнейших мест занимает изучение профессиональной патологии. Знание профессиональной патологии необходимо для оказания эффективной медицинской помощи работникам промышленных предприятий, предотвращения неблагоприятного влияния факторов промышленной среды на организм и, соответственно, уменьшению случаев временной нетрудоспособности и предупреждения инвалидности. Среди профессиональных заболеваний значительное место занимает патология опорно-двигательного аппарата, обусловленная функциональным перенапряжением и микротравматизмом. В первой части лекции приведена информация по классификации, этиологии, патогенезу, диагностике, лечению и экспертизе трудоспособности наиболее распространенных заболеваний периферической нервной системы и дискінезий профессионального происхождения. Уделено внимание мерам по предупреждению развития патологии опорно-двигательного аппарата профессиональной этиологии.

Ключевые слова: профессиональная патология, опорно-двигательный аппарат, дискінезии, периферическая нервная система.

Реферат. Ігнат'єв О. М. **ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ТА ПЕРЕНАПРУЖЕННЯМ ОКРЕМИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ.** У системі підготовки лікаря будь якої спеціальності одне з найважливіших місць посідає вивчення професійної патології. Знання професійної патології необхідні для надання ефективної медичної допомоги працівникам промислових підприємств, запобіганню

несприятливому впливу чинників промислового середовища на організм і, відповідно, зменшенню випадків тимчасової непрацездатності та попередженню інвалідності. Серед професійних захворювань значне місце посідає патологія опорно-рухового апарату (ОРА), зумовлена функціональним перенапруженням і мікротравмуванням. В першій частині лекції наведена інформація з класифікації, етіології, патогенезу, діагностики, лікування і експертизи працездатності найбільш поширених захворювань периферичної нервової системи та дискінезій професійного походження. Приділена увага заходам з попередження розвитку патології опорно-рухового апарату професійної етіології.

Ключові слова: професійна патологія, опорно-руховий апарат, дискінезії, периферична нервова система.

Серед професійних захворювань значне місце посідає патологія опорно-рухового апарату (ОРА), зумовлена функціональним перенапруженням і мікротравмуванням. Перенапряга окремих органів та систем це занадто велике по силі або довге по часу навантаження, яке призводить до ураження органів, які підлягають робочому перевантаженню. Хвороби, спричинені перенапруженням, пов'язаним з характером праці, відносяться до професійних, що закріплено розділом 4 Постанови Кабінету Міністрів України №1662 від 08.11.2000 «Про затвердження Переліку професійних захворювань».

Згідно до Переліку до професійних хвороб, пов'язаних з перенапруженням окремих органів та систем, відносяться:

1. Захворювання опорно-рухового апарату - міозити, лігаментози, бурсити та ін.
2. Захворювання нервової системи – полінейропатії, радикулопатії, професійні неврози та ін.;
3. Захворювання органу зору – прогресуюча короткозорість;
4. Захворювання ЛОР-органів – хронічний ларингіт, фон астенія та ін.;
5. Захворювання пов'язані з вимушеною позою стоячи та загальним перенапруженням – варикозне розширення вен, опущення матки та ін.

Існують певні розбіжності між Переліком професійних захворювань, Гігієнічною класифікацією умов праці та Порядком проведення медичних оглядів у питаннях, які захворювання ОДА вважати професійними і які чинники їх провокують. Так як ці питання виходять за рамки вивчення професійної патології у ВНЗ, ми зупинимось лише на тих захворюваннях, які присутні у всіх означених документах.

Згідно до наказу МОЗ України від 21.05.2007 №246 «Про порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» виділяють наступні причини перевантаження працюючого:

1. Великі фізичні навантаження – перенесення вантажів, утримання інструменту та ін., які характеризуються:
 - масою вантажу - більш ніж 15 кг за раз або більше 850 кг за зміну;
 - сумарною масою за зміну утриманого інструменту – 45.000 кгс. та ін.

Таблиця 1

Основні професії, які відносяться до групи ризику щодо виникнення професійних захворювань опорно-рухового апарату

<ul style="list-style-type: none"> – робітники, зайняті в літакобудуванні – робітники, зайняті в машинобудуванні – розливальники напоїв та автоклавники – розбиральники туш – касири – конструктори – водії – електронники – різальники та закрійники – кухарі, кулінари – бакалійники – в'язальники, швачки 	<ul style="list-style-type: none"> – носильники – сталевари, ливарі – шахтарі – пакувальники – робітники пошти – робітники птахоферм – секретарі-друкарки – сурдоперекладачі – робітники текстильної промисловості – складальники – робітники, які контактують із віброінструментом
--	--

2. Стереотипні рухи у кінцівках

- з навантаженням – більш ніж 20.000 рухів за зміну
 - без навантаження – більш ніж 40.000 рухів за зміну
3. Нахили - більш ніж 100 нахилів та кут до 30° за зміну.
 4. Вимушена поза на колінах – більш ніж 25% робочого часу.



Хвороби периферичної нерво-вої системи, а також такі патологічні стани, як періартрит, тендовагініт, бурсит, артроз тощо обумовлені тяжкою фізичною працею, виконанням великої кількості одноманітних рухів, що супроводжуються травматизацією периферичних рецепторів і нервового стовбура. При цьому виникають порушення кровообігу і метаболізму, які ведуть до дегенеративних змін у периферичних нервах. Розвитку цих процесів сприяють також такі фактори, як розтягування,

Рис.1. Докер-механізатор

здавлення, ущемлення нервових стовбурів у кістково- або м'язово- зв'язкових каналах, особливо під час роботи, яка виконується постійно зігнутими кінцівками.

Порушення кровообігу і метаболізму розвиваються також унаслідок накопичення в м'язах недоокислених продуктів обміну, змін запального характеру в інтерстиціалній тканині та внаслідок вторинних дегенеративних уражень м'язових волокон, які розвиваються пізніше. Зазначені процеси, а також асептичне запалення, що супроводжує їх, можуть розвиватись у сухожилках, серозних сумках, окісті, хрящах суглобів.

Дія несприятливого характеру праці посилюється вимушеною робочою позою, тривалим статичним напруженням м'язів спини, кінцівок, недотриманням режиму праці і відпочинку, нераціональними робочими заходами (неправильна постава рук у музикантів), мікротравматизацією шкіри та її рецепторів, перепадами температур, постійним зволоженням рук водою, маслами, емульсіями тощо.

Значною проблемою діагностики професійних захворювань від перенапруги у працюючих є загально клінічна патологія у пацієнтів похилого віку, яка не дозволяє однозначно зв'язати стан хворого з умовами праці. З іншого боку застосування сучасних методів дослідження опорно-рухового апарату – рентгенкомп'ютерної томографії, магнітно-ядерної томографії, денситометрії, маркерної діагностики та ін., дозволяє значно покращити діагностику захворювань на ранніх етапах розвитку.

ПРОФЕСІЙНІ ДИСКІНЕЗІЇ

Професійна дискінезія, або координаторний невроз (F44.4 за МКХ-10) – захворювання центральної нервової системи професійного генезу, зумовлене повторними швидкими складнокоординованими рухами, що приводять до функціонального перенапруження і характеризується розвитком дисоціативних моторних розладів.

Вперше це захворювання описували як «писальний спазм» ще в середині XIX ст. Причину його появи пов'язували з інтенсивною писемною працею, бо захворювання фіксували у конторських службовців і переписувачів. У сучасних умовах ризик виникнення захворювання встановлений у широкого кола професійних груп.

Етіологія. Явища дискоординації виникають при багатьох видах робіт, які потребують виконання в швидкому темпі складнокоординованих рухів.

Патогенез. Тривала праця, яка потребує виконання в дуже швидкому темпі значної кількості дрібних висококоординованих рухів, може спричинити перенапруження нервових процесів, порушення кіркової нейродинаміки з утворенням ізольованого «хворого вогнища» у визначеному відділі рухового аналізатора. Велике значення має неузгодженість діяльності центральної (кірково-підкіркових відділів) та периферичної нервової системи. Це

призводить до порушення складного рухового стереотипу, який лежить в основі виконання суворо диференційованих рухів. Розвиткові професійної дискінезії, як і будь-якого іншого неврозу, сприяють такі фактори, як емоційне перевантаження, невдоволеність роботою, часті конфліктні ситуації на роботі й у побуті.

Основні професійні групи, в яких є ризик розвитку професійної дискінезії, включають гравірувальників, в'язальників, рисувальників, креслярів, складачів, музикантів, які грають на клавішних та струнних інструментах тощо.

Захворювання розвивається зазвичай після не менше, ніж 10 років роботи у відповідній професії.

Клініка. Розрізняють такі клінічні форми професійної дискінезії: судомну, паретичну, дрижальну, невралгічну, змішану. Професійна дискінезія виникає поступово, розвивається повільно. Для судомної форми характерно підвищення тону м'язів кисті під час професійної діяльності. Так, в осіб, які займаються писанням, з'являється відчуття незручності під час написання окремих букв або цифр, стає гіршим почерк, а потім з'являються судоми в одному або кількох пальцях під час письма.

У хворих з паретичною формою дискінезії під час роботи настає різка слабкість у кисті; пальці мимовільно розслабляються, внаслідок чого працюючий не може втримувати в руках олівець, ручку або інший інструмент. Спроба «притисуватися», змінити положення руки (пальців) лише підсилює дефект. Варіантом паретичної форми є так звана атактична форма дискінезії, яка розвивається переважно під час роботи на клавіатурі (друкарки, лінотипісти), а також у піаністів. Характерною ознакою такого захворювання є те, що хворий не може влучити у ту клавішу, яка йому потрібна.

При дрижальній формі дискінезії з'являється тремор переважно в тій верхній кінцівці, яка більше навантажена під час виконання тієї чи іншої роботи.

Для невралгічної форми характерна поява інтенсивного болю в м'язах кисті, передпліччя або всієї верхньої кінцівки під час роботи.

Про змішану форму професійної дискінезії йтиметься в тому випадку, коли у хворого наявне поєднання декількох форм.

Координаторний невроз професійного генезу може мати й іншу локалізацію, окрім верхніх кінцівок. Наприклад, у музикантів духових інструментів спостерігаються координаторні неврози губ, у співаків – голосового апарату тощо.

Нерідко дискінезія поєднується з міозитами, явищами неврастенії.

Діагноз. Найхарактернішою ознакою професійної дискінезії на ранніх етапах розвитку є вибірковість ураження тільки однієї функції, яка лежить в основі тієї чи іншої професійної діяльності — письма, друкування, гри на музичному інструменті тощо. Згодом можуть страждати й інші рухові функції працюючої верхньої кінцівки.

Професійна приналежність захворювання обґрунтовується появою перших симптомів після достатнього стажу роботи в умовах функціонального перенапруження, що перевищує гранично допустимі величини.

Диференціальний діагноз професійної дискінезії проводять з істеричним парезом верхньої кінцівки, органічними захворюваннями центральної нервової системи, особливо тими, що супроводжуються екстра пірамідними і мозочковими порушеннями.

При істерії парез верхньої кінцівки розвивається зазвичай швидко і поширюється на всі її функції. Органічні захворювання центральної нервової системи супроводжуються вогнищевими симптомами і ніколи не обмежуються порушеннями тільки професійної функції верхньої кінцівки.

Приклад формулювання діагнозу: Координаторний невроз (писальний спазм) правої руки, судомна форма з вираженим порушенням функції письма. Захворювання професійне.

Лікування. Необхідною умовою для лікування дискінезій є повне і досить тривале припинення професійної діяльності. У лікуванні застосовують седативні препарати, транквілізатори, метод аутогенного тренування, психотерапію, електросон, бальнеотерапію, масаж, ЛФК, акупунктуру. Лікувальні заходи досить ефективні лише на початкових стадіях захворювання.

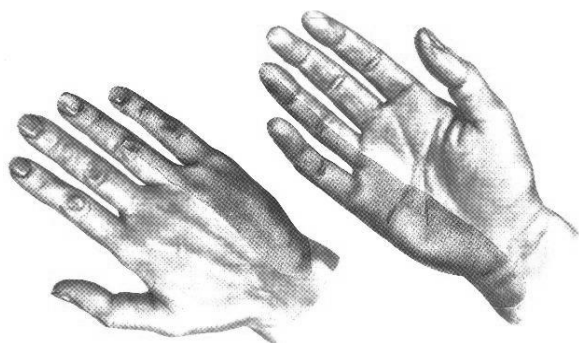
Експертиза працездатності. Рекомендується зміна професії з подальшим раціональним працевлаштуванням. Якщо перевід на іншу роботу пов'язаний зі зниженням кваліфікації – направлення на МСЕК для встановлення ступеня втрати працездатності.

Профілактика. Загальногігієнічні заходи, (дотримання режиму праці та відпочинку), своєчасне лікування невротичних розладів, оздоровчі заходи.

ХВОРОБИ ПЕРИФЕРІЙНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Група захворювань периферійної нервової системи, спричинена перенапруженням, включає ураження окремих спинномозкових нервів (ліктьового, серединного, малогомілкового), поліневропатію верхніх кінцівок, шийно-плечову плексалгію і плексопатію, шийну і попереково-крижову радикулопатію, люмбалгію. Особливе місце відведено так званим тунельним синдромам (компресійній невропатії), що розвиваються внаслідок здавлювання серединного, ліктьового, променевого та інших нервів прилеглими патологічно зміненими тканинами.

Невропатія ліктьового нерва (G56.2 за МКБ-10) зустрічається найчастіше внаслідок травматизації нерва під час виконання робіт, що потребують упирання ліктем об стіл. До групи ризику входять різьбарі, гранувальники, гравери, складуви. Хворі скаржаться на біль і парестезії в ділянці IV-V пальців.



Знижується сила і витривалість м'язів кисті, внаслідок чого вони не можуть тривалий час тримати в руці інструмент, деталь, що обробляють. Спостерігається гіпестезія на IV-V пальцях і ліктьовому краї кисті, гіпотрофія м'язів V пальця. Хворі не можуть привести V палець до IV.

Рис. 2. Зона іннервації ліктьового нерву

Невропатія серединного нерва (G56.1 за МКБ-10) характеризується тим, що у хворих рано з'являються парестезії та біль у II-III або в усіх пальцях, у кисті й передпліччі. Біль значно посилюється вночі, при переохолодженні, під час зміни атмосферного тиску. Кисті ціанотичні, вологі. Може спостерігатися набряк пальців, гіпестезія на долонях, особливо на I-III пальцях і на тильній поверхні дистальних і середніх фаланг II-IV пальців. З часом розвивається атрофія м'язів підвищення I пальця, знижується сила стиснення кисті.

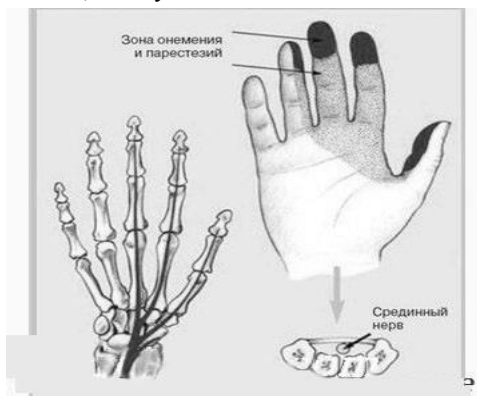
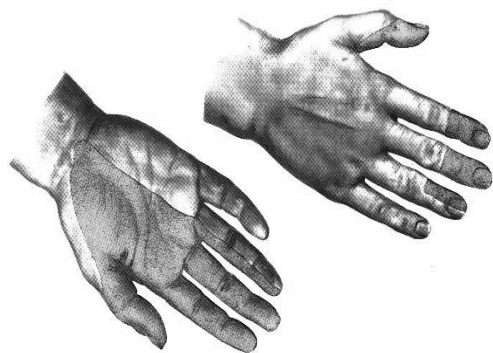


Рис. 3. Зона іннервації серединного нерву.

Невропатія малогомілкового нерва (G57.8 за МКБ-10) розвивається в робітників, які протягом тривалого часу стоять на колінах або сидять навпочіпки (паркетники, покрівельники, робітники сільського господарства). Через особливості професійної діяльності виникає здавлювання нерва в піднадколінниковій ямці або біля головки малогомілкової кістки. У хворих виявляють утруднену ротацію стопи назовні, гіпестезію зовнішньої поверхні гомілки і тильної поверхні стопи. У хворих з'являється так звана півняча хода.

Полінейропатії

Деякі професійні захворювання супроводжуються розвитком полінейропатій. Так, інтоксикація бензолом призводить до розвитку сенсорної полінейропатії, інтоксикація свинцем – сенсорно-моторної полінейропатії та ін.

Вегетативно-сенсорна поліневропатія (G62.8 за МКБ-10). Дія фізичних чинників (шум, вібрація) та перенапруження може призвести до розвитку вегето-сенсорної полінейропатії. На початковій стадії захворювання з'являються скарги: ниючий біль у кистках і передпліччях, парестезії в них (відчуття затерпlosti, повзання комах). Ці відчуття посилюються під час зміни атмосферного тиску, при переохолодженні. Згодом біль і парестезії посилюються, стають постійними, турбують хворих після праці, вночі, порушуючи сон. З'являються периферійні вегетативно-судинні порушення: гіпергідроз, набряклість дистальних фаланг, зміна забарвлення і температури шкіри кистей. У разі переважання паретичних явищ у капілярах відзначають ціанотичне забарвлення і незмінну або підвищену температуру шкіри, а за переважання спастичних явищ — блідість або мармуровість шкіри і гіпотермію кистей. Сенсорні порушення при вегетативній поліневропатії відсутні або має місце гіпестезія.

У міру розвитку вегетативно-сенсорної поліневропатії поверхнева чутливість знижується за поліневритичним типом. Зростає вираженість периферійних вегетативно-судинних порушень: з'являються набряки і тугорухомість пальців зранку, які зникають або значно зменшуються після початку роботи. Часто спостерігають трофічні порушення: гіперкератоз долоней, зміну форми і ламкість нігтів, деформацію міжфалангових суглобів. У разі залучення до патологічного процесу рухових волокон приєднуються скарги на слабкість, втомлюваність, ослаблення верхніх кінцівок. Одним з ускладнень, які можуть розвинути на тлі полінейропатії, є синдром Зудека – нейродистрофічний синдром, що розвивається у тканинах кінцівок в наслідок порушення транспорту метаболітів та утилізації продуктів обміну. До прояв синдрому Зудека відносяться біль, покрасніння та локальний набряк. При прогресуванні поєднуються глибокі трофічні порушення з ушкодженням тканин.



Рис. 4. Синдром Зудека

Об'єктивно знаходять зниження сили стискання кистей, гіпотрофію окремих м'язових груп верхніх кінцівок, зниження сухожилкових рефлексів. У лікуванні вегетативно-сенсорної поліневропатії застосовують препарати спазмолітичної дії та ті, що впливають на стан мікроциркуляції: ксантинолу нікотинат по 0,15 г 3 рази на день, нікошпан 2-3 рази на день після їди. Для нормалізації метаболічних процесів призначають вітаміни групи В (тіаміну бромід, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін), кокарбоксілазу, АТФ, біостимулятори (алоє, ФІБС). При наявності вираженіших і стійких змін застосовують гангліоблокатори: бензогексоній, пахікарпін, спазмолітин (по 0,05—0,1 г 2-3 рази на день), внутрішньовенні вливання 5 мл 0,5% розчину новокаїну (на курс 10 ін'єкцій). Добрий результат отримують за допомогою методів рефлексотерапії та фізіотерапії: електрофорез 5% розчину новокаїну на руки, ультразвук. Рекомендується масаж шийно-комірцевої ділянки, бальнеотерапія — родонові, сірководневі ванни.

Попереково-крижова радикулопатія (M54.4 за МКХ-10)

Під радикулопатіями ми розуміємо групу гострих та хронічних розладів периферійної нервової системи, пов'язаних з ураженням корінців нервів, як правило зумовлених

патологічними змінами у хребцях, міжхребцевих дисках та суглобах. Професійні радикулопатії здебільшого мають первинно хронічну форму та пов'язані з дистрофічними змінами міжхребцевих дисків.

Допустиме навантаження на хребцевий стовбур складає 100 нахилів чи поворотів на кут від 30° за робочу зміну.

Роботами, на яких навантаження перевищує допустиме, є вантажники, гірники, водії, доярки та ін.

Патогенез розвитку професійних радикулопатій складається з поступового руйнування міжхребцевих дисків, зумовленого фізичним перевантаженням та мікротравматизацією у наслідок дії перенапруги та загальної вібрації. Деструкція дисків сприяє хронічному подразненню корінців нервів, яке з часом проявляється загостреннями хронічної радикулопатії.

Клінічна картина професійної радикулопатії відповідає клінічній картині радикулопатії відповідної локалізації у неврологічній практиці. Найчастіше розвиваються попереково-крижова, шийна, шийно-грудна та ін. форми радикулопатії. При найчастішій – хронічній попереково-крижовій – радикулопатії хворі пред'являють скарги на різку сильну біль у попереку, яка розповсюджується по ходу нервів („лампасна біль”), різке обмеження рухів та ін. Поза періодом загострення біль носить ниючий характер та може посилюватись при роботі у охолоджуючій мікрокліматі, при перенапруженні під час праці та ін.

Діагностика радикулопатії проводиться згідно до загальних стандартів діагностики радикулопатій у неврології – типовий больовий синдром, данні неврологічного обстеження та рентгенологічна картина. Про професійний характер радикулопатії буде свідчити стаж роботи на відповідних підприємствах та санітарно-гігієнічна характеристика умов праці, завдяки якій ми зможемо віднести роботу до III класу. Окремо слід відмітити радикулопатії від дії загальної вібрації (вібрації робочого місця) у водіїв. Хоча ці радикулопатії мають прямий зв'язок з дією виробничого фактора, ми не завжди маємо змогу встановити їх професійний характер.

Лікування професійних радикулопатій проводиться у неврологічному стаціонарі за загальними принципами лікування радикулопатій. Використовуються знеболюючі, антиконвульсанти, протизапальні засоби, місцеві анестетики, вітаміни групи B та ін. також застосовується масаж, електрофорез знеболюючих засобів, у періоді ремісії – фізіотерапія, бальнеотерапія.

Профілактика професійних радикулопатій складається з автоматизації та механізації виробництва, заміни ручного труда операторським. Також останнім часом використовують кращу амортизацію та м'якші сидіння для водіїв на транспорті. Тому останнім в умовах сучасного виробництва кількість професійних радикулопатій знизилась, хоча і залишається проблемою для деяких професій, у роботі яких неможлива адекватна механізація, наприклад, вантажників.

Література:

1. Професійні хвороби : [підручник] / В.А. Капустник, І.Ф. Костюк, О.М. Ігнат'єв та ін. ; за ред. проф. В.А Капустника, проф. І.Ф. Костюк. – 4-е вид., переробл. і допов.- К., : ВСВ «Медицина», 2015.-536 с. + 4 кольор. вкл.

2. Діагностика, лікування і профілактика структурно-функціональних змін кісткової тканини у робітників, що працюють при підвищених вібраційних та статичних навантаженнях: Методичні рекомендації/ ОДМУ. Укладачі: Ігнат'єв О. М., Ярмула К. А. – К., 2006. - 37 с.

3. Ушкова И. Н., Малькова Н. Ю. Профилактика заболеваний опорно-двигательного аппарата при статических, динамических нагрузках на руки и воздействиях локальной вибрации // Медицина труда и промышленная экология. - 2004. - № 12. - С. 41-43.

4. Покровский В. И. Современные проблемы экологически и профессионально обусловленных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. - 2003. -№ 1. -С. 2-6.

5. Rosenstock L., Cullen M.R. Brodtkin C, Redlich C Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. - 2nd edition. - Saunders, 2004. -1328 p.

References:

1. Occupational diseases: [Manual] / V. A. Kapusnik et al.. – 4th ed., updated and revised. – Kiyev: Medicine, 2015.-536 p. (Ukr.).
2. Diagnosis, treatment and prophylaxis of structural and functional changes of bone tissue in the workers with higher vibratin and static loads: Methodical guide-lines / Odessa Medical University.- Draftsman: Ignatiev A.M., et al. – Kiyev., 2006. - 37 p. (Ukr.)
3. Ushkova I. N. Prophylaxis of the diseases of locomotor system at static, dymanic loads of hands and arms and influence of local vibration // Med. Labour and Occup. Ecology. - 2004. - № 12. - P. 41-43 (Rus.).
4. Pokrovsky V. I. Modern problems of ecology and occupation related diseases // Med. Labour and Occup. Ecology. - 2003. -№ 1. - P. 2 – 6 (Rus.).
5. Rosenstock L., Cullen M.R. Brodtkin C, Redlich C Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. - 2nd edition. - Saunders, 2004. -1328 p.

Работа поступила в редакцию 10.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

СКОРОЧЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
“INTERNATIONAL MARITIME HEALTH”.- 2015.- Vol. 66, N2

R. Y. Lefkowitz, et al. **Репатриация моряка торгового флота с учетом травмы или заболевания в море: факторы риска.** - Risk factors for merchant seafarer repatriation due to injury or illness at sea // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2. – P. 61 – 66.

Общие сведения. Репатриация свидетельствует о серьезном заболевании или травме среди моряков в плавании. Целью настоящего исследования являлось описание принципов репатриации в связи с травмой и заболеванием в группе моряков и определение факторов риска при возвращении на родину. *Материалы и методы:* В рамках этого исследования был проведен анализ базы данных телемедицины – 3,921 случай получения травмы или заболевания моряков на протяжении 4-х лет. Использовали описательную статистику и логистическую регрессию. *Результаты:* В рассматриваемый период произошла 61 репатриация (1,6% случаев). Многие возвращения произошли по причине болезни (38; 62,3%) от травм (23; 37,7%). Повреждения позвоночника и желудочно-кишечные заболевания являлись наиболее частыми причинами репатриации. При помощи логистической регрессии, национальность была выделена как значительный фактор риска репатриации. *Выводы:* В настоящем исследовании заболевание признано главной причиной репатриации моряков. В будущем целесообразно выявить потенциально устранимые факторы риска.

Elif Dahl. **Направление пациентов круизных судов к специалистам в Норвегию – государство всеобщего благосостояния с национальной системой здравоохранения.** - Referring cruise ship patients to specialists in Norway – a welfare state with a national health care system // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 67 – 71.

Северная Европа является популярным круизным направлением, но многие судовые врачи нескандинавского происхождения, привыкшие к полному энтузиазма обслуживанию, осуществляемому специалистами на берегу, расстраиваются при направлении пассажиров или членов экипажа на амбулаторное медицинское обследование. Национальную систему здравоохранения Норвегии, называют и используют в качестве примера медицинских условий в государстве с высоким уровнем благосостояния с относительно отлаженной национальной системой здравоохранения. Больных, нуждающихся в неотложной помощи, обычно безотлагательно принимают. Консультации амбулаторных пациентов, осуществляемые специалистами, предоставляются в государственных поликлиниках, но время ожидания может оказаться значительным, это касается и пациентов с круизных судов. Частные специалисты полностью заняты на недели вперед, и не работают с пятницы по понедельник, а также в праздничные дни. Возможность медицинского обслуживания в частных и государственных учреждениях значительно снижается в летний период. В связи с этим многие специалисты на суше не стремятся принимать обременительных пациентов с судов. Судовые врачи должны ограничить направления к специалисту по ситуациям, при которых требуются специальные процедуры недоступные на борту судна, но необходимые для пациента, чтобы тот был в состоянии продолжать круиз или работу на судне. Члены экипажа, неспособные выполнять работу на борту должны быть уволены и репатрированы для диагностического обследования и последующей деятельности на родине. В случаях госпитализации или необходимых направлений на берег, судовому врачу всегда следует заблаговременно проконсультироваться с судовыми агентами компании и с их помощью дать необходимые распоряжения на берегу.

B. Biernat, et al. **Различные серологические типы вируса денге (DENV), занесенные польскими путешественниками из очагов его эпидемии в страну.** - Different serotypes of dengue virus (DENV) imported by Polish travelers from dengue endemic areas to Poland // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 72 – 76.

Общие сведения. Вирусы денге являются наиболее широко распространенными

арбовирусами, в основном, переносимыми жёлтолихорадочными и азиатскими тигровыми комарами, которые продемонстрировали неожиданное географическое распространение. Существует 4 стереотипа вируса денге: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4. Дополнительные инфекции увеличивают риск развития лихорадки денге тяжелой степени. *Материалы и методы исследования:* Пробы, взятые у путешественников после возвращения из очагов эпидемии лихорадки денге, были исследованы с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Были использованы праймеры, которые амплифицировали фрагмент NS5 из 743 пар оснований и 3'-НТО (3'-UTR) района генома флавивирусов группы японского энцефалита, переносимого комарами. *Результаты:* Последовательности оснований, полученные от 10 обследованных пациентов, были сопоставлены с последовательностями DENV, доступными в базе данных GenBank (база данных последовательностей ДНК) и результатами средства поиска основного локального выравнивания (BLAST), подтвердившими, что инфекционный вирус являлся вирусом DENV-1 (6 пациентов), DENV-2 (2 пациентов) и DENV-3 (2 пациентов). *Выводы:* Впервые в Польше серотипы вируса денге были выявлены у путешественников, вернувшихся из очагов эпидемии денге.

K. Korzeniewski, et al. **Лихорадка неясного происхождения у путешественников.** - Fever of unknown origin in returning travelers // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 77 – 83.

Целью настоящей статьи является обсуждение проблем, вызванных распространением лихорадочных заболеваний среди путешественников, приезжающих на отдых или по делам, с особым акцентом на лихорадки неясного происхождения (ЛНПр). ЛНПр, в отличие от диареи, инфекции дыхательных путей и повреждений кожи, являются одними из наиболее распространенных медицинских проблем у путешественников в тропических и субтропических странах. Такие лихорадки являются проявлениями различных заболеваний, как правило, инфекционной или инвазивной причины. В одном из 3-х случаев, причиной лихорадки у путешественников, вернувшихся из зоны жаркого климата, является малярия, и исходя из вышеизложенного, диагностические обследования должны сначала ставить своей целью исключение данной конкретной нозологической формы. Другие заболевания со стойким повышением температуры включают денге, кишечную инфекцию, вирусный гепатит А, бактериальную диарею и риккетсиозы. Лихорадка может также возникнуть у путешественников, страдающих заболеваниями нетропического происхождения, напр., всемирно распространенным заболеванием дыхательных путей или инфекций мочевыводящих путей, также, лихорадка может сопутствовать другому заболеванию или травме (кожной сыпи, укусам, ожогам).

P. Kajfasz. **Случай сильного ожога (укуса), причиненного ядовитым морским животным, вероятнее всего, сифонофорой “португальский кораблик” (из отряда сифонофор).** - A case of severe stinging caused by venomous marine animal, “Portuguese man of war” (Physalia species) in all probability // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 84 – 86.

Каждый год происходит около 150 миллионов случаев получения ожогов, причиненных медузами. <<Португальский кораблик>> является причиной значительного количества ожогов по всему миру. Самый большой риск получить ожог от медузы может возникнуть из-за неосторожности. Женщина 42-х лет была сильно обожжена ядовитым морским животным во время купания в водах Тайского залива. По всей вероятности, это был <<португальский кораблик >>. Пациентка не помнит, как ее спасли. Глядя на повреждения, создается впечатление, что первая помощь была оказана неправильно. Неподходящая и поздняя терапия послужила причиной возникновения обезображивающих рубцов. На основании этого случая напоминаем про оказание неотложной медицинской помощи при укусе <<португальского кораблика >>.

R. Pougnet, et al. **Прогнозируемый девятилетний риск развития сахарного диабета среди профессиональных ныряльщиков: проспективное исследование.** - Predicted nine-year risk of diabetes among professional divers: a prospective study // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 87 – 92.

Общие сведения: Целью настоящего исследования являлось определение прогнозной

оценки развития сахарного диабета у профессиональных ныряльщиков, проведенное в одном из медицинских центров Франции. *Материалы и методы исследования:* Настоящее проспективное исследование, выполненное в течении 2013 года, охватывало профессиональных водолазов, которые наблюдались во французском морском медицинском центре. Были собраны данные относительно их профессионального опыта подводного плавания и специфики ныряния. Собранные медицинские и биологические данные включали в себя: возраст, окружность талии, биометрические характеристики, индекс массы тела, статус курения, кровяное давление, занятие спортом, гликемию, триглицеридемию, общую холестеринемию, холестеринемию ЛПВП и ЛПНП. Прогнозируемый девятилетний риск развития диабета был рассчитан в соответствии со шкалой DESIRE. Анализ данных был произведен за счет использования программного обеспечения Epidata® software, при помощи критерия согласия Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера, вариационного анализа или критерия Краскела-Уоллиса, и при помощи коэффициента корреляции Спирмена. *Результаты:* Из общего числа 64-х глубоководных ныряльщиков, принимающих участие в исследовании, риск развития диабета был оценен для 60 дайверов. Прогнозируемый девятилетний риск развития диабета для 31.7% водолазов превысил 10%, для 6,7% водолазов превысил 30%. *Выводы:* Во Франции, люди, страдающие сахарным диабетом, были признаны заведомо неподходящими для ныряния с медицинской точки зрения. Интерес к оценке распространенности факторов риска и прогнозирования риска развития диабета, обусловлен необходимостью профилактических мер.

A. Irgens, et al. **Коэффициент смертности среди норвежских ныряльщиков на пенсии, практикующих погружение в открытом море.** - Mortality among retired offshore divers in Norway // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 93 – 96.

Общие сведения: Влияние ныряния на здоровье изучалось путем наблюдения за водолазами, у которых ранее не было несчастных случаев, связанных с нырянием. Целью исследования являлось изучение общей и конкретной причины смертности среди норвежских профессиональных морских ныряльщиков на пенсии. *Материалы и методы исследования:* Мы проанализировали смертность с 1997 по 2013 г. г. в группе людей, рожденных в 1930-1973 г. г. Контингент ныряльщиков состоял из 368 профессиональных ныряльщиков – лиц мужского пола, занимавшихся нырянием в Северном море в период первых погружений с 1965 по 1990 г. г., из которых 25 были мертвы. 1 467 769 жителей Норвегии мужского пола использовались в качестве референтов. Эта группа людей была связана с реестром причин смертности Норвегии. *Результаты:* Двадцать пять (6.5%) профессиональных водолазов скончались. Не было замечено различий между референтами и ныряльщиками, как в плане общей смертности, так и в плане ненасильственных смертей, с учетом года рождения. *Выводы:* В этой типологической группе ныряльщиков, схема смертности не отличалась от схемы ожидаемой смертности.

A. Sliskovic, et al. **Описательное исследование удовлетворенности и неудовлетворенности работой, на примере хорватских моряков.** – Descriptive study of job satisfaction and job dissatisfaction in a sample of Croatian seafarers // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 97 – 105.

Общие сведения: Учитывая общий недостаток исследований материального благополучия хорватских моряков, целью настоящего исследования являлось определение уровня и источников удовлетворенности и неудовлетворенности выполняемой работы. *Материалы и методы исследования:* Данное описательное исследование было проведено на выборке из хорватских моряков (350 чел.), назначенных на выполнение различных функций на сухогрузах. С помощью интернет-опроса мы изучили общую удовлетворенность работой и удовлетворение некоторыми конкретными аспектами работы. Участники дополнительно ответили на два открытых вопроса, связанных с источниками их удовлетворенности и неудовлетворенности. Эти данные были проанализированы путем использования качественного подхода. *Результаты и выводы:* Результаты показали умеренный уровень общей удовлетворенности работой, в то время как анализ 10 конкретных аспектов показал, что в среднем, участники более всего удовлетворены зарплатой и менее всего – достигнутыми результатами и организацией труда на борту судна. Результаты

качественного анализа показали, что основные источники удовлетворенности работой включают в себя: финансовую стабильность и устойчивое финансовое положение, соотношение рабочих и выходных дней, количество выходных дней, вид и динамику работы. С другой стороны, источники неудовлетворенности главным образом связаны с разлукой с домом и семьей, общественным положением хорватских моряков в Республике Хорватия и условиями работы и проживания на борту.

J. R. Jepsen, et al. Усталость моряков: изучение и анализ факторов риска, последствий для здоровья и безопасности моряков и возможности смягчения негативных последствий. - Seafarer fatigue: a review of risk factors, consequences for seafarers' health and safety and options for mitigation // Int. Marit. Health. – 2015, Vol. 66, No.2 – P. 106 – 117.

Общие сведения: Последствия усталости для здоровья и безопасности моряков вызывают озабоченность в данной отрасли и в научных кругах, а так же свидетельствуют о важности дальнейшего исследования факторов риска и профилактического вмешательства в море. В настоящей статье рассатриваются ключевые вопросы, касающиеся усталости моряков. *Материалы и методы исследования:* Изучение литературы было проведено с целью сбора публикаций, в которых рассматриваются факторы риска, являющиеся причиной усталости, краткосрочные и долгосрочные последствия для здоровья и безопасности, и возможности смягчения последствий усталости в море. В связи с ограниченным количеством публикаций, касающихся моряков, опыт представителей другого рода деятельности, подвергающихся подобному риску (напр., посменная работа) были также включены по мере целесообразности. *Результаты:* Работа в море включает в себя многочисленные факторы риска, являющиеся причиной усталости, которая в дополнении к серьезным последствиям (напр., ухудшение когнитивной деятельности, травмы), спонтанным, иммунологическим и метаболическим путем приводит к развитию хронических заболеваний, особенно распространенных у моряков. *Выводы:* Принимая во внимание регулярность утомления моряков и серьезность последствий, следует взглянуть на эффективность современной законодательной базы и соблюдение установленных требований в данной отрасли, а так же комплектование экипажей торгового флота, оптимизацию режима работы, жизненных условий и сна в море. Принимая во внимание обстоятельства в море, которые не могут быть изменены (напр. работа по сменам или пересечение часовых поясов), рекомендуется провести дальнейшую оценку возможностей профилактических вмешательств, включающих прогнозирование усталости и индивидуальные системы организации смягчения последствий утомления.

Перевод: Д. Макашати

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ!**ЛЕОНИДУ МОИСЕЕВИЧУ ШАФРАНУ – 80!**

18 февраля 2016 г. исполняется 80 лет со дня рождения и 50 лет научной деятельности выдающегося ученого, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки и техники Украины, Почетного работника морского и речного флота Украины, одного из основателей гигиены, токсикологии и психофизиологии транспорта Шафрана Леонида Моисеевича.

Юбилар прошел славный путь от курсанта Военно-морского медицинского училища, офицера Вооруженных сил СССР, врача и заведующего лабораторией Бассейновой санэпидстанции Черноморско-Азовского водздравотдела до первого заместителя директора Украинского НИИ медицины транспорта Минздрава Украины (в прошлом – Всесоюзного НИИ гигиены водного

транспорта Минздрава СССР), ученого, хорошо известного и получившего заслуженное признание у нас в стране и за рубежом.

Шаfran Л.М. автор более 600 научных работ (в т.ч. 18 монографий, справочников, пособий), 30 авторских свидетельств и патентов, основатель научной школы по гигиене и токсикологии полимерных материалов, под его руководством защищено 7 докторских и более 20 кандидатских диссертаций. Под его руководством и при его непосредственном участии разработаны Международные и Национальные правила морских перевозок опасных грузов (3-х изданий), обоснована возможность применения на транспорте, в космической и военной отраслях более 500 полимерных, 200 лакокрасочных и 100 других материалов, обоснованы ПДК для 37 химических соединений. Разработаны рекомендации по оптимизации режимов труда и отдыха экипажей судов-газовозов, танкеров, рефрижераторов, химовозов, морских железнодорожных паромов и т.д. Обоснован принцип единого нормирования химических веществ на основе системного подхода, разработана концепция токсикологии горения полимерных материалов и создана система сертификации строительных материалов по показателям токсичности продуктов горения.

Леонид Моисеевич ведет активную научную общественную деятельность, являясь членом правлений Украинских научных обществ гигиенистов, токсикологов, председателем ассоциации микроэлементологов Украины, членом экспертного совета ДАК МОН Украины, членом специализированного совета при Институте медицины труда НАМН Украины, председателем комиссии по гигиене и токсикологии полимерных материалов Комитета по вопросам гигиенического регламентирования Минздрава Украины, входит в редакции и редакционные советы ряда отечественных и зарубежных научных периодических изданий. В 1967-1976 гг. он являлся экспертом Международной морской организации при ООН (ИМО), в 1975-1980 гг. – членом Консультативного совета ВОЗ по охране здоровья моряков, был приглашенным профессором в Болгарии, Германии, Казахстане, России, является действительным членом (академиком) ряда общественных Международных Академий, в том числе Экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ), Человека в аэрокосмических системах (МАЧАКС), Судостроения. Он является почетным профессором Всероссийского НИИ железнодорожной гигиены, был принят в члены Международной ассоциации морских врачей, Американского химического общества, Российского общества медицинской элементологии.

За плідотворну наукову діяльність Л.М. Шафран нагороджений орденом «Знак Почета» і 3 медалями ССРСР, 5 медалями ВДНХ ССРСР, значком «Отличник здравоохранения», медаллю ім. М.В. Ломоносова (МАНЭБ), срібною медаллю ім. Бернарда Нохта Інститута морської медицини і тропічних хвороб в Гамбурзі, Почетним дипломом Інститута морської медицини в Гданьску, грамотами Міністерства здравоохранения і Міністерства внутрішніх справ України.

Редакційна колегія журналу щиро вітає ювіляра і бажає йому подальшого творчого натхнення, здоров'я і благополуччя.

АНДРІЮ ВІКТОРОВИЧУ МОКІЄНКО – 60!



Мокієнко Андрій Вікторович народився 19 лютого 1956 року у с. Мостове Доманівського району Миколаївської області.

У 1979 р. закінчив з відзнакою лікувальний факультет Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова. Працював спочатку судовим лікарем, а згодом молодшим та старшим науковим співробітником філіалу (Всесоюзного) інституту гігієни водного транспорту. 11.01.1990 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук «Гигиеническое обоснование способа автономной дезинфекции воды и систем водоснабжения озоном на морских судах» за спеціальністю «гігієна» у НДІ загальної та комунальної гігієни ім. О. М. Сисіна АМН СРСР (Москва). У 1994 році

працював асистентом кафедри загальної гігієни Одеського медичного інституту. Впродовж 1998-1999 рр. обіймав ряд посад (заст. головного лікаря з санітарно-гігієнічних питань, зав. відділенням комунальної гігієни, зав. санітарно-гігієнічною лабораторією) у Центральній СЕС на водному транспорті МОЗ України. З 1999 року працює у ДП УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України в лабораторіях санітарної охорони доквілля та гігієни доквілля старшим та провідним науковим співробітником. З 2002 року обіймає посади провідного (головного) наукового співробітника Державного центру сертифікації та контролю якості природних та преформованих ресурсів УкрНДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України та (старшого) провідного наукового співробітника лабораторії гігієни доквілля УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України (за сумісництвом). У 2007 р. присвоєно наукове звання «старший науковий співробітник». 05.06.2009 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук «Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору» за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія в ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва Академії медичних наук України» (Київ). Із 06.2010 р. посідає посаду керівника Центру ведення Державного кадастру природних лікувальних ресурсів ДУ «Укр НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України».

Сфера наукових інтересів Андрія Вікторовича досить велика: гігієнічні, біологічні, технологічні, токсикологічні, епідеміологічні, медико-екологічні аспекти водопостачання та

водовідведення об'єктів комунального господарства та транспорту, проблеми контролю якості фасованих мінеральних і питних вод, експертиза поверхневих, мінеральних, питних вод, водоочистного устаткування, питання регламентації технологій обробки і розливу фасованих мінеральних і питних вод.

А.В. Мокієнко є автором наступних фундаментальних концепцій та гіпотез: персистувально-мультиваріантного ризику патогенів питної води; формування мультиантибіотикобіоцидорезистентності на основі принципів супрамолекулярної хімії; обґрунтування важливості гормезису як ключової ланки формування резистентності мікроорганізмів до хлору; переформатування ролі біоплівки від антагонізму до синергізму з людиною; обґрунтування впливу ціанотоксинів на біоту різних рівнів організації; моделювання впливу біологічного та хімічного факторів ризику для здоров'я населення.

Андрій Вікторович є автором та співавтором понад 500 наукових праць, присвячених основним питанням гігієни та медичної екології водопостачання та водовідведення, використання природних лікувальних ресурсів, у тому числі 7 монографій («Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки»; «Вода и водно-обусловленные инфекции», Т. 1,2; «Обеззараживание воды. Гигиенические и медико-экологические аспекты. Т. 1. Хлор и его соединения»; «Обеззараживание воды. Гигиенические и медико-экологические аспекты. Т. 2. Диоксид хлора»; «Причерноморские лиманы: гигиенические и медико-экологические аспекты сохранения природных лечебных ресурсов»; «Биопленки госпитальных экосистем: состояние проблемы и современные подходы к ее решению») та фрагментів 4 монографій («Мінеральні води Полтавщини»; «Курорти України державного та місцевого значення»; «Національний природний парк «Вижницький». Природа та лікувально-рекреаційні ресурси»; «Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України»)

Співзасновник (із проф. С.Е. Шибановим) нового наукового напрямку «Рекреаційна екогігієна».

Член редакційної колегії наукового журналу «Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія». Засновник та науковий редактор нового наукового журналу «Вода: гігієна та екологія» (видається із 2013 року).

Редакційна колегія журналу щиро поздоровляє юбіляра і зичить йому подальшої творчої наснаги, здоров'я та добробуту.

- Агаева КФ, 4(96)
 Адамовская ТН, 4(34)
 Аймедов КВ, 1 (10),4(46)
 Бабенко ЗВ, 1(44)
 Бабієнко ВВ, 2(30)
 Бабурина ЕА, 1(97)
 Бадьин ИЮ, 3(40), 4(82)
 Бакуменко ІК, 1(70)
 Баликіна ОА, 4(67)
 Барінов ЕФ, 4(67)
 Бахмуцан ОЕ, 2(10),3(3)
 Белобров ЕП, 4 (3), 4(101)
 Беседа ЯВ, 3(68)
 Борисенко ОИ, 2(10), 3(3)
 Бочаров АВ, 4(116)
 Бобрик ЛМ, 1(3), 2(16)
 Болотнікова ЛВ, 3(92)
 Бошкова ЛК, 3(60)
 Варвашеня ПС, 2(60)
 Васильев АА, 4(91)
 Васюк ВЛ, 3(103)
 Возний ДВ, 1(60)
 Волянська АГ, 3(110)
 Гайдей ВР, 3(60)
 Галич СР, 4(29)
 Гладчук ВИ, 4(34)
 Гладчук ІЗ, 3(110)
 Гоженко АИ, 1(44),4(91), 4(111)
 Гоженко АІ, 2(70), 4(67), 4(121)
 Гоженко ОА, 3(27)
 Голубятников НИ, 1(53), 2(10), 3(3), 4(15)
 Гудыма АА, 4(125)
 Гулавский ВТ, 4(15)
 Данильченко ЛІ, 3(92)
 Двулит ИП, 1(65)
 Демьяненко СА, 3(103)
 Добренко МВ, 2(105)
 Дунай ОА, 2(105)
 Ермоленко ТА, 1(40), 3(51)
 Ефременко ТА, 1(3), 2(16)
 Жабчик АС, 4(87)
 Загородня ЛІ, 2(70)
 Задорожний ОН, 1(17)
 Заморська ТМ, 3(14)
 Закусило ВМ, 3(86)
 Игнатьев АМ, 1(3, 34), 2(16), 3(51), 4(11), 4(87)
 Кнава ОЭ, 4(15)
 Ковалевська ЛА, 2(70)
 Ковальчук ЛІЙ, 1(48), 2(20), 3(86)
 Ковбаснюк ЮВ, 4(40)
 Колішецька МА, 3(10)
 Корсак ВВ, 3(33)
 Корошніченко ДМ, 4(46)
 Кулинич РЛ, 2(35, 49)
 Куцевляк ВИ, 2(49)
 Лаврюкова СЯ, 3(60)
 Левашов МІ, 3(14)
 Левченко ЕМ, 3(103)
 Левицкий АП, 4(15)
 Леоненко-Бродецкая ОМ, 1(97), 3(68)
 Лещинский МВ, 3(40), 4(82)
 Лиходед АН, 1(44)
 Логай ВА, 3(75)
 Люлько АА, 2(94)
 Макаренко ОА, 4(15), 4(116)
 Мамедалієва С., 4(67)
 Мамедбейли АК, 4(96)
 Масевич ЮВ, 4(111)
 Мацегора НА, 1(97), 3(68)
 Машура ВВ, 3(33)
 Медвідь НА, 2(105)
 Меладзе ИН, 2(75)
 Мельник ВО, 4(46)
 Мельник ЕС, 2(30)
 Мельник КС, 3(81)
 Михайленко ВЛ, 2(30), 3(81)
 Михайлюк ІА, 4(125)
 Мовлянова НВ, 3(60)
 Мокієнко АВ, 1(48), 2(20), 3(86)
 Москаленко ТЯ, 4(34)
 Муратова ТМ, 4(75)
 Назаренко ОЯ, 3(110)
 Насибулин БА, 4(91), 4(111)
 Носенко ОА, 3(33)
 Нечипуренко ОН, 1 (14), 3(65)
 Оманидзе НО, 2(10), 3(3)
 Павличко ЮЮ, 3(75)
 Панов ЛІ, 4(87)
 Панюта АИ, 1(3), 2(16), 4(11)
 Пасічник МА, 4(19)
 Пекарь МІ, 3(33)
 Петренко НФ, 2(20)
 Поветкіна ТМ, 3(27)
 Погоріла ІВ, 4(53)
 Позднякова ЛІ, 3(96)
 Поляков АС, 3(45)
 Поляник НЯ, 1(83)
 Понятовська ТЮ, 3(45)
 Потапова ІЛ, 4(15)
 Потемкина СВ, 3(60)
 Пошно СМ, 3(60)
 Прутиян ТЛ, 3(51)
 Пустовойт ПІ, 2(87)
 Рзаева АД, 1(92), 4(96)
 Регеда СМ, 4(121)
 Регеда-Фурдичко ММ, 4(121)
 Рейзвих ОЭ, 1(29),2(25)

Русин ВІ, 3(33)
Савчук АИ, 3(60)
Сазонова ОЄ, 3(96)
Самойлова СО, 4(59)
Сафонов СЛ, 3(14)
Сахарова ІВ, 3(103), 4(23)
Севостьянова ТА, 4(15)
Селиванская ИА, 4(15), 4(116)
Семнів НГ, 4(22)
Свистун СИ, 2(35)
Сиденко ВП, 4(19)
Сидоренко СГ, 4(101)
Сирман ВМ, 4(91)
Січев РА, 2(49)
Скочко СП, 2(105)
Смольская ИН, 1(97)
Солодова ЛБ, 1(48)
Старикова СЛ, 2(53)
Степан ВТ, 2(87)
Ступак ЕП, 2(75)
Сухін ЮВ, 3(75)
Таравнех ШД, 1(6)
Тарабрін ОО, 4(29)
Тещук ВЙ, 2(105)
Тещук ВВ, 2(105)
Томилина ТВ, 2(75)
Трегуб ТВ, 4(53)
Турчин НИ, 1(34), 3(51)
Успенский ОЕ, 1(76)
Фурдичко ЛО, 4(121)
Хатамадзе Е., 4(96)
Целух ИА, 3(60)
Чака ОГ, 3(14)
Черная ИВ, 2(35)
Чернишов ОВ, 1(24)
Шанігин АВ, 3(51)
Шпота ЕЕ, 1(97)
Шухтин ВВ, 1(44), 3(40), 4(82)
Шухтина ИН, 1(76)
Щурко ДМ, 4(29)
Юревич ВР, 3(10)
Ярмула КА, 1(3), 2(16), 4(11), 4(87)
Ямилова ТН, 1(3, 40), 2(16), 4(11)

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”, „Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювіліє.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (-ів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);
- й) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;

УВАГА! НОВІ ВИМОГИ!

м) три реферата-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст з вказівкою мети роботи, основних результатів, висновків, ключові слова (не більше п'яти у називному падежу та єдиному числі).

н) переклад на англійську мову списку літератури з вказівкою у скобках мови оригіналу (Rus., Ukr.) то що.

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-почту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 30. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
УКРАИНСКИЙ НИИ МЕДИЦИНЫ ТРАНСПОРТА МЗ УКРАИНЫ
НАУЧНЫЙ ПАРК «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ОХРАНА ТРУДА
– НОВЕЙШИЕ СИСТЕМЫ И ТЕХНОЛОГИИ»
ОДЕССКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ПАТОФИЗИОЛОГОВ
УКРАИНЫ
АКАДЕМИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ НАУК УКРАИНЫ
УКРАИНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ПРОТИВОЧУМНЫЙ
ИНСТИТУТ ИМ. И. И. МЕЧНИКОВА

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе научно-практической конференции с международным участием «XV чтения им В.В. Подвысоцкого», которая состоится в г.Одессе на базе ГП УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины 26-27 мая 2016 года.

Научные направления чтений:

- Информационные технологии в медицине;
- Клиническо-патологические аспекты важнейших нейро-дегенеративных заболеваний;
- Современные методы лабораторной диагностики.
- История преподавания;
- Фундаментальная медицина;
- Теоретические основы профилактической медицины;
- Теоретические основы клинической медицины;

Материалы для печати принимаются в формате Microsoft Word (*.doc, *.rtt) по электронной почте natali_niimtr@rambler.ru, medtrans2@rambler.ru на украинском, русском либо английском языке. **Обязательно указать электронный и полный почтовый адрес.**

Статья – УДК, название, фамилии и инициалы (инициалы располагаются после фамилии) авторов, организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках), список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком «References».

Текст: введение, основная часть, выводы, литература в порядке упоминания, **реферат** (не более 20 строчек) – на украинском, русском и английском языке обязательно. Объем 5-7 страниц А4. Статья будет опубликована в одном из специальных наукометрических журналов «Актуальные проблемы транспортной медицины», «Вестник морской медицины», «Вода: гигиена и экология», «Journal of Health Science» (Польша) согласно рекомендации оргкомитета и по согласию авторами.

Журналы внесены в перечень изданий, в которых могут публиковаться результаты диссертационных работ.

Статьи для публикации в журналах должны быть оформлены в соответствии с требованиями конкретного журнала.

Тезисы – УДК, название, фамилии и инициалы авторов, организация, ключевые слова.

Текст: 1 страница А4 через 1,5 интервала, 28-30 строк, шрифт 14 – в приложении к журналу – «**Бюллетень научной конференции XV чтения имени В.В. Подвысоцкого.**

Рукопись должна быть тщательно проверена и отредактирована авторами.

Оргкомитет не несет ответственности за ошибки авторов.

Стоимость публикации – 50 грн. за страницу. Регистрационный взнос - 300 грн., для студентов и молодых ученых – 100 грн.

При оплате регистрационного взноса публикация тезисов бесплатна.

Взнос на издательские и организационные расходы перечислить до 01 апреля 2016 г. на счет:

26006391961000 в АТ «Укрсиббанк», МФО 351005, ОКПО 01898233 с пометкой «На конференцию».

Либо по адресу: Квасневской Наталье Федоровне, УкрНИИ медицины транспорта, ул. Канатная, 92, 65039, г.Одесса.

Статью (тезисы) и регистрационную карту просьба прислать до 01 апреля 2016 года.

Контактные телефоны:

+38 (048) 722-53-64 Гоженко Анатолий Иванович – Главный редактор

+38 (048) 722-12-92 Квасневская Наталья Федоровна – ответственный секретарь

+38 (048) 728-14-51

Продолжительность пленарного доклада - 15 минут, секционного доклада – до 10 минут.

Докладчикам предоставляется мультимедийный проектор.

Просим Вас до 01 апреля 2016 года по контактному телефону или электронной почте сообщить в оргкомитет об участии в работе конференции, а также о необходимости размещения в гостинице.

С УВАЖЕНИЕМ ОРГКОМИТЕТ

ЗМІСТ

CONTENT

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ

ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE

Левицкий А. П.
ДИСБИОТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И АНТИДИСБИОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
..... 3

Levitsky A. P.
DYSBIOTIC FACETS OF PATHOGENESIS AND ANTIDYSBIOTIC PROPHYLAXIS OF OCCUPATIONAL DISEASES
..... 3

Игнатъев О. М., Турчин М. И.
Прутян Т. Л., Шанигин А. В.
ПРОГНОЗОВАНИЯ ОЧІКУВАНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ОБРАНОЇ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ
..... 10

Ignatiev A. M., Turchin N. I.
Prutyian T. L., Shanygin A. V.
PREDICTION EXPECTED TREATMENT STRUCTAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM DEPENDING ON THE CHOSEN METHOD OF TREATMENT
..... 10

Белобров Е. П.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ СПЕЦИАЛЬНОЙ АПТЕЧКИ И ЕЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОСФИНОМ НА БОРТУ СУДНА.15

Belobrov Ye. P.
EFFICACY OF USE OF INTERNATIONAL SPECIAL CHEST AND ITS NATIONAL VARIANT AT POISONING WITH PHOSPHINE AT BOARD SHIP15

ГІГІЕНА, САНИТАРІЯ ТА ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ

ГІГІЕНА, САНИТАРІЯ ТА ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ

Сиденко В. П., Голубятников Н. И.,
Козишкурт Е. В., Квасневская Н. Ф.
БИОИНДИКАТОРЫ ЭНДЕМИЧНОСТИ АРБОВИРУСОВ В ПРИРОДНЫХ ЛАНДШАФТАХ ПРИЧЕРНОМОРЬЯ – ТЕРРИТОРИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ТРАНСПОРТНЫХ КОРИДОРОВ
.....20

Sidenko V. P., Golubiatnikov N. I.
Kozishkurt Ye. V., Kvasnevskaya N. F.
BIOLOGICAL INDICATORS OF ARBOVIRUSES ENDEMITY IBN NARTIRAL LANDSCAPES OF THE BLACK SEA COASTS AS TERROTORY OF INTERNATIONAL TRANSPORT CORRIDORS 20

МЕДИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПРИМОРСЬКИХ РЕГІОНІВ

MEDICAL AND ECOLOGIC PROBLES OF SEACOAST REGIONS

Новіков М. В., Костев Ф. И.
Гойдик В. С.
ОЦІНКА СЕЗОННОСТІ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ГЕРПЕСВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СФЕРИ В м. ОДЕСІ. 27

Novikov M. B., Kostev F. I.
Goydyck V. S.
ESTIMATION OF SEASONAL MORBIDITY RATE WITH HERPESVIRAL INFECTIONS OF UROGENITAL SPHERE IN ODESSA27

<p>Подлубный В. Л. ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ, СОЦИАЛЬНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПСИХОГЕНЕЗЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ, СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ И СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПРОМЫШЛЕННЫХ РАБОЧИХ 34</p>	<p>Podlubnyi V. L. FEATURES OF INDUSTRIAL, SOCIAL AND BIOLOGICAL FACTORS IN THE PSYCHOGENESIS OF NEUROTIC, STRESS-RELATED AND SOMATOFORM DISORDERS HAVE WORKERS ORGANIZED INDUSTRIAL POPULATION.....34</p>
<p>Самойлова С. О. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗГОРТУВАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ 43</p>	<p>Samoylova S. O. CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS SYSTEM COAGULATION LINK CHANGES IN HYPERTENSION PATIENTS ALONG WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE43</p>
<p>Запольский М. Э., Лебедюк М. Н. Прокофьева Н. Б., Соломаха В. В. РОЛЬ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 50</p>	<p>Zapolskiy M. E., Lebediuk M. N. Prokofyeva N. B., Solomaha V. V. THE ROLE OF HERPETIC INFECTION IN PROGRESSION OF PROSTATIC GLAND CHRONIC INFLAMMATION 50</p>
<p>Рыбин А. И. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ 56</p>	<p>Rybin A. I. CYTOGENETIC ANOMALIES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AS A MARKER OF PLATINUM-RESISTANCE IN OVARIAL CANCER PATIENTS..... 56</p>
<p>Ковбаснюк Ю. В. КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩІ ФАКТОРИ РИЗИКУ МАЛИХ КРОВОТЕЧ НА ТЛІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА64</p>	<p>Kovbasiuk Yu. V. CLINICALLY SIGNIFICANT RISK FACTORS OF SMALL BLEEDING ON ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION AND DIFFERENT BODY WEIGHT64</p>
<p>Лиходед А. Н., Шухтин В. В. Шухтина И. Н., Борис Р. Н. Гоженко А. И., Котюжинская С. Г. ЭМФИЗЕМАТОЗНЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ И РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ72</p>	<p>Likhoded A. N., Shukhtin V. V. Shukhtina I. N., Boris R. N. Gozhenko A. I., Kotuzhinskaya S. G. EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS AND DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL INSUFFICIENCY72</p>
<p>Петров А. Ю., Сирман В. М. Гоженко А. И., Бабенко З. В. РАННИЕ НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ78</p>	<p>Petrov A. Yu., Sirman V. N. Gozhenko A. I., Babenko Z. V. EARLY NON-SURGICAL COMPLICATIONS AFTER KIDNEY'S TRANSPLANTATION FROM LIVE DONOR 78</p>

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНІ
ПІТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ**

Левченко Е. М.
**ВЛИЯНИЕ ВЫСОКООЛЕИНОВОГО
ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА НА
СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ
И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС 84**

Бочаров А. В.
**РАЗВИТИЕ МУКОЗИТА В ТОЛСТОЙ
КИШКЕ КРЫС ПРИ КИШЕЧНОМ
ДИСБИОЗЕ И ТОКСИЧЕСКОМ
ГЕПАТИТЕ 89**

Левицкий А. П., Ходаков И. В.
**ВЛИЯНИЕ КОКОСОВОГО МАСЛА НА
СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ
ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КРЫС, ПОЛУ-
ЧАВШИХ БЕЗЖИРОВОЙ РАЦИОН ...95**

Гоженко А. И., Степан В. Т.
Ярынич М. Ф., Пустовойт И. П.
**РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ
АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
НЕАЛКОГОЛЬНОМ
СТЕАТОГЕПАТИТЕ 99**

Петренко О. А., Петренко І. В.
Левицький А. П.
**ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВ-
НІСТЬ АНТИДИСБИОТИЧНИХ ЗАСО-
БІВ У ЩУРІВ З ПРЕДНІЗОЛОНОВИМ
ІМУНОДЕФІЦИТОМ 105**

ЛЕКЦІЇ

Ігнат'єв О. М.
**ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З
ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ТА П
ЕРЕНАПРУЖЕННЯМ ОКРЕМИХ
ОРГАНІВ І СИСТЕМ111**

**СКОРОЧЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО
НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
“INTERNATIONAL MARITIME
HEALTH”**

.....119

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

Levchenko E. M.
**THE EFFECT OF HIGH OLEIC
SUNFLOWER OIL ON LIPIDS CONTENT
INTO RAT LIVER AND SERUM
.....84**

Bocharov A. V.
**DEVELOPMENT OF MUCOSITIS IN
COLON OF RATS AT INTESTINAL
DYSBIOSIS AND TOXIC HEPATITIS
..... 89**

Levitsky A. P., Khodakov I. V.
**INFLUENCE OF COCONUT OIL ON THE
CONTENT OF ESSENTIAL FATTY
ACIDS IN RATS FED WITH A FAT-FREE
DIET 95**

Gozhenko A. I., Stepan V. T.
Yarynich M. F., Pustovoyt I. P.
**RENOPROTECTIVE ACTION OF
ANTIDYSBIOTIC FORMULATIONS ON
EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC
STEATOHEPATITIS
..... 99**

Petrenko O. A., Petrenko I. V.
Levitsky A. P.
**GASTROPROTECTIVE ANTIDYSBIOTIC
MEANS EFFICIENCY IN RATS WITH
PREDNIZOLON IMMUNODEFICIENCY
..... 105**

LECTURES

Ignatyev O. M.
**THE DISEASES ASSOCIATED WITH
PHYSICAL ACTIVITY AND
OVERSTRAIN OF SOME ORGANS AND
SYSTEMS111**

**ABSTRACTS FROM
«INTERNATIONAL
MARITIME
HEALTH» JORNAL**

..... 119

ЮБІЛЕЇ	JUBELEI
.....123123
АВТОРСЬКИЙ ПОКАЗЧИК ДО ЖУРНАЛУ ЗА 2015 РІК	AUTHORS' INDEX, 2015
..... 126126
ІНФОРМАЦІЯ	INFORMATION
..... 129129.